



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ANDRÉ LUIS LIMA MONTEIRO

**Envolvimento de Medicamentos Antineoplásicos na Indução de Dor Neuropática:
Bases Fisiopatológicas e Tratamento**

João Pessoa - PB

2016

ANDRÉ LUIS LIMA MONTEIRO

**Envolvimento de Medicamentos Antineoplásicos na Indução de Dor Neuropática:
Bases Fisiopatológicas e Tratamento**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para obtenção do título de
BACHAREL em FARMÁCIA.

ORIENTADORA:

Profa. Dra. Bagnólia Araújo da Silva

João Pessoa - PB

2016

M775e Monteiro, André Luis Lima.

Envolvimento de medicamentos antineoplásicos na indução de dor neuropática: bases fisiopatológicas e tratamento / André Luis Lima Monteiro. - - João Pessoa, 2016.

64 f.: il. -

Orientadora: Bagnólia Araújo da Silva.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

ANDRÉ LUIS LIMA MONTEIRO

**Envolvimento de Medicamentos Antineoplásicos na Indução de Dor Neuropática:
Bases Fisiopatológicas e Tratamento**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para obtenção do título de
BACHAREL em FARMÁCIA.

Aprovado em ____/____/____

Profa. Dra. Bagnólia Araújo da Silva
DCF/CCS/UFPB
Orientadora

Farmacêutica Patrícia Maria Simões de Albuquerque
Hospital Napoleão Laureano
Examinadora

Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante
DFP/CCS/UFPB
Examinadora

Aos meus pais, Normando Luís Monteiro Fernandes e Quêdma de Oliveira Lima Monteiro, e meus avós, Norman Monteiro da Silva, Maria de Lourdes da Silva e Gedida de Oliveira Lima, que deram o melhor ao alcance deles, investiram em mim com tanto amor e me conduziram a esse momento de êxito, o qual eu compartilho com eles com alegria e gratidão.

AGRADECIMENTO

Agradeço, primeiramente, a Deus por me dar forças, saúde física e mental para alcançar esse momento tão almejado não só por mim, mas também pela minha família.

Em segundo lugar, agradeço aos meus pais, Normando e Quêdma Monteiro, por toda a educação familiar e humana que eles me deram para que eu soubesse conviver harmoniosamente com todos ao meu redor. Também agradeço a eles por serem os principais responsáveis por fomentar todo meu interesse não só em ter um diploma, mas de ser um ser humano digno, honesto e o melhor que eu pudesse ser independentemente da área acadêmica que eu escolhesse. Além de tudo isso, eles se sacrificaram da maneira que puderam, financeiramente e psicologicamente para que eu pudesse obter tudo que conquistei até hoje. Sou e sempre serei grato a eles e espero que possa passar toda essa sabedoria, humildade e amor para as gerações seguintes.

Agradeço também, imensamente, aos meus avós, Norman e Lourdes Monteiro e Gedida Lima, pelo amor e dedicação que eles sempre demonstraram por mim. Muitas vezes se sacrificaram financeiramente para investir em mim. Até mesmo quando não podiam contribuir com dinheiro, dedicavam parte do seu tempo e amor para que eu pudesse seguir em frente em momentos que exigiam mais do meu esforço físico ou mental, até mesmo nos momentos em que precisei descansar para recobrar as energias para um novo ciclo dentro da universidade. Sempre estarão dentro do meu coração e das melhores lembranças.

Agradeço especialmente a Profa. Dra. Bagnólia Araújo da Silva, por aceitar e conduzir toda a minha orientação com paciência e contribuições inestimáveis a esse trabalho de conclusão de curso, que tomou forma por conta de seu conhecimento incrível, sabedoria muitas vezes invejável e experiência que espero um dia ter. Obrigado por sua contribuição imprescindível.

Também sou grato as professoras Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante e Patrícia Maria Simões de Albuquerque, que também compartilharam o conhecimento e experiência acadêmica adquirida ao longo dos anos e foram de extrema importância para a conclusão deste trabalho, lapidando-o e fazendo com que eu aprendesse coisas importantes mesmo em um espaço curto de tempo.

Aos professores que contribuíram substancialmente a minha formação não só como profissional, mas também como pessoa, meu muito obrigado, especialmente a: Adalberto, Alba, Bagnólia, Fábio, Inês, Pablo, Robson, Rossana, Silvana, Temilce e Zélia.

Também agradeço especialmente aos professores Daniela Priscila, Juan e Demetrius, que me introduziram e orientaram ao mundo da pesquisa e que tanto contribuíram para que atualmente eu almejasse ser um pesquisador. Muito obrigado pela experiência que vocês compartilharam comigo com tanto apreço.

Aos demais membros da minha família, eu agradeço também por serem apoiadores em pequenos detalhes de grande importância, ou mesmo até em momentos não relacionados ao curso, mas que foram porto-seguro de descanso e descontração em meio as turbulências da universidade.

Agradeço também aos meus colegas de curso e laboratório, que dividiram comigo os momentos de luta e de alegria durante essa etapa da vida acadêmica. Agradeço especialmente a aqueles que se tornaram mais do que colegas, se tornaram amigos que com certeza serão levados comigo para o resto da minha vida, especialmente: José Guilherme, Alynne Carvalho, Renan Marinho, Jucélio Linhares, Kléa Lourenço, Raíssa Cunha, Luciana Vilar, Ellen Trindade, Marcia Schwantes, Katyana Ferreira, Bruna Braga, Caio Lucena, Paulo Victor, Fany Fonseca, Caroline Soares. Agradeço também aqueles que compartilharam comigo do dia-dia do intercâmbio, que foram tantos que não dá para citar por nomes.

Agradeço a todos que me ajudaram ou simplesmente me ouviram por todo esse tempo, contribuindo intelectualmente, financeiramente ou até com um sorriso de consolo ou de alegrias compartilhada.

Agradeço profundamente!

André Luis Lima Monteiro

RESUMO

Mesmo sendo alvo de extensivos estudos, a dor neuropática é um desafio para a comunidade científica, pois os agentes causadores são variados e as dores anômalas têm se revelado como o resultado da alteração de diversas vias interligadas, agindo como um complexo mecanismo. A dor neuropática é decorrente da disfunção ou lesão infligida diretamente ao nervo, com diferentes etiologias. Em se tratando de pacientes com câncer, a própria neoplasia possui o potencial de induzir a dor neuropática. Adicionalmente, a exposição aos medicamentos antineoplásicos também podem levar ao surgimento de neuropatia periférica induzida por antineoplásicos (NPIA). Devido ao fato de que uma quantidade significativa dos antineoplásicos é comprovadamente neurotóxica, a NPIA é uma realidade que a grande maioria dos pacientes tem que enfrentar, sendo a dor e a degeneração neuronal fatores preponderantes na diminuição da qualidade de vida do paciente, durante e mesmo até após o fim do tratamento. A neuropatia é causada por danos ligados, principalmente, a fibras sensoriais desmielinizadas do tipo C e as fibras pouco mielinizadas do tipo A δ , que tem como consequência sintomas que vão da dessensibilização ao toque ou temperatura da região atingida, até sensação de dores espontâneas ou iniciadas pelo toque ou mudanças de temperatura. Em alguns casos, pode-se notar comprometimento de movimentos por danos em fibras motoras mielinizadas A β , o que diminui a habilidade de movimentos, comprometendo o dia-dia do paciente. Apesar de não se compreender o complexo mecanismo de ação que envolve inúmeras vias, identificou-se que alterações em canais iônicos dependentes de voltagem (Na⁺, Ca²⁺, K⁺ e Cl⁻), assim como canais dependentes de ligantes levam a ativação anômala dos neurônios nociceptivos, desregulando a sensibilidade à dor. Adicionalmente, alterações na mitocôndria, atividades anômalas de proteases e proteínas cinases (proteína cinase ativadora de mitógeno - MAPK e proteína cinase C - PKC), assim como de citocinas podem também alterar a homeostase de neurônios aferentes primários e aumentar sua excitabilidade, causando dores contínuas em situações que não haveria dor. Além do sistema nervoso periférico, o sistema nervoso central pode ser afetado com aumento da atividade de receptores adrenérgicos α , glutamatérgicos AMPA/KA e NMDA do glutamato, serotoninérgicos 5-HT_{2A} e a diminuição da atividade de neurônios inibitórios e dos receptores de seus neurotransmissores, como GABA_B e opioides μ . O tratamento de NPIA segue um procedimento padrão desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), envolvendo o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), codeína, tramadol e morfina, de acordo com a gravidade da dor. Contudo, ainda não é considerado apropriado para NPIA, pois não há tratamento para a causa da dor, mas unicamente dos sintomas. O desafio atualmente é o desenvolvimento de fármacos que possam reverter e até prevenir o quadro, além de antineoplásicos mais seletivos para células cancerígenas com menos eventos adversos.

Palavras-chave: dor neuropática; antineoplásicos; tratamento da dor.

ABSTRACT

Even though neuropathic pain is the target of extensive studies, it still is a challenge for the scientific community as the causative agents are varied and anomalous pain have been shown to be the result of changes in several interconnected paths, acting as a complex mechanism. Neuropathic pain results from dysfunction or injury inflicted directly to the nerve, with different etiologies. When it comes to cancer patients, the cancer itself has the potential to induce neuropathic pain. Additionally, exposure to antineoplastic drugs can also lead to the development of chemo-induced peripheral neuropathy (CIPN). Due to the fact that a significant amount of antineoplastic drugs have been proven to be neurotoxic, CIPN is a reality that the vast majority of patients have to confront, being pain and neuronal degeneration important factors in reducing the patient's quality of life during and even after the end of treatment. Neuropathy is mainly caused by damage of sensory unmyelinated type C-fibers and the low-myelinated type A δ fibers, which results in symptoms ranging from desensitization to touch or temperature of the affected region, to spontaneous pain or pain initiated by touch or changes in temperature. In some cases, movements may be compromised due to damage to motor myelinated A β fibers, which reduces the ability of movements, affecting the daily life of the patient. Although the complex mechanism of action involving numerous pathways and it is not fully understood, it was identified that changes in voltage-gated ion channels (Na⁺, Ca²⁺, K⁺ and Cl⁻) and ligand-gated channels lead to aberrant activation of nociceptive neurons deregulating pain sensitivity. Additionally, changes in the mitochondria, abnormal activities of proteases and protein kinases (mitogen activated protein kinases - MAPK and protein kinase C - PKC), as well as cytokines may also change the homeostasis of primary afferent neurons and increased excitability, causing continuous pain in situations where there should be no pain. Moreover, besides the peripheral nervous system, the central nervous system may be affected with increased activity of α -adrenergic receptors, glutamatergic NMDA and AMPA/KA receptors, serotonergic 5-HT_{2A} receptors, and the decrease in activity of inhibitory interneurons and receptors, such as GABA_B and μ opioid receptors. The treatment of CIPN follows a standard procedure developed by the World Health Organization (WHO), involving the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), codeine, tramadol and morphine, according to the severity of the pain. However, it is not considered appropriate for CIPN, because there is no treatment to what causes the pain, but only to the symptoms. The challenge now is to develop drugs that can prevent and even reverse the cause, as well the development of selective antineoplastic to cancer cells with fewer side effects.

Keywords: neuropathic pain; antineoplastic drugs; pain treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida
AINES	anti-inflamatórios não-esteroidais
Ca _v	canais de cálcio dependentes de voltagem
CRPS	síndrome dolorosa regional complexa
DRG	gânglio da raiz dorsal
GABA	ácido γ -aminobutírico
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IASP	Associação Internacional para Estudos da Dor
NAP	neurônio aferente periférico
NMDA	N-metil-D-aspartato
nNOS	sintase de óxido nítrico neuronal
NO	óxido nítrico
NPIA	neuropatia periférica induzida por antineoplásicos
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNC	sistema nervoso central
SNP	sistema nervoso periférico
TNF- α	fator de necrose tumoral α
TRPM	receptores de potencial transiente melatanina
TRPV	receptores de potencial transiente vaniloide
WDR	neurônios de ampla faixa dinâmica (Wide dynamic range neurons)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	15
3	METODOLOGIA	16
4	DOR NEUROPÁTICA	17
4.1	Classificação	17
4.2	Dados epidemiológicos.....	18
4.3	Fisiopatologia da dor neuropática.....	19
4.4	Sinais e sintomas	20
4.5	Diagnóstico	24
5	NEUROPATIA INDUZIDA POR ANTINEOPLÁSICOS	26
5.1	Compostos platínicos	26
5.1.1	Combinação de oxaliplatina com 5-fluorouracila (5-FU) e com taxanos.....	27
5.2	Taxanos	28
5.3	Talidomida.....	28
5.4	Alcaloides da vinca.....	29
5.4.1	Bortezomibe	29
5.5	Mecanismos Fisiopatológicos da NPIA	29
5.5.1	Sensibilização do SNP	29
5.5.1.1	Canais de sódio dependente de voltagem (Na ^v)	30
5.5.1.2	Receptores de potencial transiente (TRP)	31
5.5.1.3	Canais de potássio	33
5.5.1.4	Mitocôndria	34
5.5.1.5	Papel do cálcio	34
5.5.1.6	Calpaínas	36
5.5.1.7	Estresse oxidativo.....	36
5.5.1.8	Proteína cinase ativadora de mitógeno (MAPK).....	37
5.5.1.9	Inflamação como causadora de dor neuropática	37
5.5.2	Sensibilização do SNC.....	39
5.5.2.1	NMDA.....	39
5.5.2.2	Neuropeptídios	40
5.5.2.3	Óxido nítrico (NO)	40
5.5.2.4	Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT).....	41
5.5.2.5	Proteína cinase C (PKC)	41
5.5.2.6	Micróglia	42
6	TRATAMENTO	44
6.1	Escada Analgésica para Neuropatia em Câncer da OMS.....	44
6.1.1	Estágio 1	45
6.1.2	Estágio 2	46

6.1.2.1	Codeína.....	46
6.1.2.2	Tramadol	47
6.1.3	Estágio 3	48
6.1.3.1	Morfina.....	48
6.1.4	Medicamentos co-analgésicos e adjuvantes.....	49
6.1.4.1	Clonazepam.....	49
6.1.4.2	Carbamazepina	50
6.1.4.3	Gabapentina.....	50
6.2	Análise do Tratamento	50
6.3	Perspectivas de tratamentos	51
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
	REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

A definição de dor tem mudado ao longo dos séculos, sendo a mais atual e aceita entre a comunidade científica a definição segundo a Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP), no qual a dor é determinada como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano (MERSKEY; BOGDUK, 1994). No caso de neuropatias, as dores que são predominantes são a nociceptiva e a neuropática, que podem estar presentes concomitantemente (SCHESTATSKY, 2008). A dor neuropática é descrita como estímulo iniciado por disfunção ou lesão direta ao sistema nervoso somatosensorial, resultando em ativações anômalas da via nociceptiva. Já a nociceptiva é iniciada por ativação dos receptores da via dolorosa, geralmente ligada à lesão tecidual de músculos, ossos ou pele. O estímulo é então conduzido pelas vias nervosas ao sistema nervoso central, que a interpreta (MERSKEY; BOGDUK, 1994).

Ambas as dores podem ser iniciadas por estímulos fisiológicos ou patológicos. Dores nociceptivas incluem cólicas e câibras musculares; já dentre as de origem patológica estão artrites ou dores decorrentes de danos teciduais. Dores neuropáticas, apesar de sugerirem quadros patológicos, também podem ser induzidas por vias fisiológicas quando há compressão de nervos, por exemplo, em tumores próximos a neurônios. Contudo, na maioria dos casos, as dores neuropáticas são originadas a partir de estímulos patológicos como destruição de terminações nervosas (BENNETT et al., 2006).

Com o passar dos anos e aprofundamento da análise da dor, a comunidade científica e hospitalar compreendeu que tanto as dores neuropáticas quanto a nociceptivas podem agir simultaneamente na promoção de sintomas dolorosos (BENNETT et al., 2006).

A dor neuropática pode ocorrer no câncer devido à invasão tumoral direta, mas também devido à fibrose ou mielopatia pós-radioterapia, quimioterapia ou cirurgia (especialmente após mastectomia). Neuropatias paraneoplásicas ocorrem como efeitos à distância do carcinoma e podem preceder em meses ou mesmo anos da detecção da neoplasia primária (SCHESTATSKY, 2008).

A neuropatia periférica induzida por antineoplásicos (NPIA) é um problema em ascensão em estudos de tratamento do câncer. A NPIA é descrita como os eventos adversos que são na maioria das vezes dose-limitantes, afetando pacientes em diversos estágios de diferentes tipos de câncer, afetando cerca de 50% dos pacientes que estão em

tratamento com uma única droga e até 75% dos que utilizam uma combinação de medicamentos antineoplásicos (JAGGI; SINGH, 2012). As NPIA são consideradas os eventos adversos mais difíceis de serem combatidos, pois, ao contrário de eventos adversos hematológicos os quais podem ser tratados com fatores de crescimento hematológico, não há até agora nenhuma profilaxia cientificamente aceita e nem tratamentos disponíveis para NPIA, apesar de propostas estarem em estudo atualmente. O que continua sendo utilizado como terapêutica para NPIA são os tratamentos que tem como alvo os sintomas da neuropatia, sendo assim considerados paliativos (GRISOLD; CAVALETTI; WINDEBANK, 2012).

As dores neuropáticas, além dos sintomas sensoriais e de dores agudas causados, tem a probabilidade de gerar perda de propriocepção, o que é um dano que afeta diretamente atividades de rotina do paciente. Por várias vezes esses efeitos têm sido subestimados no tratamento do indivíduo (HERSHMAN et al., 2011; GRISOLD; CAVALETTI; WINDEBANK, 2012). Assim como doenças crônicas de longa duração, a NPIA tem um impacto socioeconômico significativo. No entanto, esse efeito sobre a sociedade só veio a ser cientificamente analisado recentemente, embora pacientes e famílias já reconheçam e convivam com essas consequências na rotina da vida do paciente (CAVALETTI, 2014). Com isso, o desenvolvimento de fármacos antineoplásicos mais seletivos às células cancerígenas, além de terapia mais eficiente contra a dor com menores eventos adversos, tem atualmente se mostrado alvos de extensivos estudos dado ao aumento da demanda de pacientes que se enquadram na clínica da dor neuropática induzida por agentes antineoplásicos.

2 OBJETIVOS

Reunir informações sobre a correlação entre a utilização de medicamentos antineoplásicos com a geração de dor neuropática e, assim, esclarecer como funciona a dinâmica da dor neuropática no câncer. Adicionalmente, entender a importância do diagnóstico correto dos sintomas específicos em cada paciente para subsequentemente delinear o tratamento mais adequado.

3 METODOLOGIA

As fontes utilizadas para o desenvolvimento do trabalho foram de origem científica nas áreas da Neurologia, Oncologia e Farmacologia. As informações foram retiradas de artigos científicos publicados nos últimos 20 anos, pesquisados nos bancos de dados Medline/PubMed, Scielo, Scirus, Wiley Online Library e Science Direct, além de capítulos de livros.

Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram: dor neuropática, câncer, neoplasia, quimioterápicos, fármacos antineoplásicos, diagnóstico, epidemiologia, tratamento da dor e suas respectivas traduções para o Inglês: *neuropathic pain, cancer, neoplasia, chemotherapy, antineoplastic drugs, diagnosis, epidemiology* e *pain treatment*.

4 DOR NEUROPÁTICA

Como já descrita, a dor neuropática é decorrente da disfunção ou lesão infligida diretamente o sistema somatosensorial (MERSKEY; BOGDUK, 1994), geralmente decorrentes de doenças ainda incuráveis como diabetes mellitus, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), lesão medular e neuropatias periféricas induzidas por antineoplásicos (NPIA), o que leva ao desenvolvimento de dores crônicas que tem influência direta sobre a qualidade de vida dos pacientes portadores de neuropatia, além de representar um impacto psicológico e econômico na família desses pacientes (SCHESTATSKY, 2008; SIMÕES, 2011). As causas da dor neuropática são dificilmente explicadas por uma única etiologia, sendo assim associadas a diferentes mecanismos que acontecem simultaneamente (JAGGI; SINGH, 2012). A neuropatia pode ser iniciada por herança genética, por disfunções metabólicas, produtos tóxicos ou ser de origem idiopática (STOJKOVIC, 2006).

4.1 Classificação

A dor neuropática é comumente classificada em quatro grandes grupos baseados na etiologia da dor: lesões focais ou multifocais (mononeuropatias) do Sistema Nervoso Periférico (SNP), lesões generalizadas do SNP (polineuropatias), lesões do Sistema Nervoso Central (SNC), e desordens neuropáticas complexas (KRAYCHETE; SAKATA, 2011).

Nas lesões focais se incluem as mononeuropatias que comprometem apenas um tronco nervoso, e nas multifocais, mais de um tronco. Exemplos práticos incluem a síndrome do aprisionamento, dores de membros fantasmas, mononeuropatia diabética neuropatia isquêmica, neuropatia pós-herpética e poliartrite nodosa (BARON, 2006).

As lesões generalizadas do SNP, por sua vez, têm como exemplo dores decorrentes de diabetes mellitus, hipotireoidismo, deficiência de vitamina B, neuropatias ligadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), amiloidose, lesões induzidas por álcool, entre outras. Nessa categoria também está inserida as neuropatias induzidas por elementos tóxicos, sendo os antineoplásicos e seu efeito indutor de neuropáticas o foco desse estudo (BARON, 2006).

Adicionalmente, as dores neuropáticas podem ser causadas por lesões no SNC que incluem acidente vascular cerebral (AVC), esclerose múltipla e danos à medula espinhal,

quer sejam por acidente vascular ou dano mecânico acidental (MIGUEL; KRAYCHETE, 2009).

Por fim, o último grupo, Desordens Neuropáticas Complexas, é composto unicamente por síndromes dolorosas complexas regionais (CRPS) do tipo I e II, antes denominados causalgias (JANIG; BARON. 2003).

4.2 Dados epidemiológicos

O perfil epidemiológico de dor neuropática é variável de acordo com o país em questão ou com a doença a qual está associada com a neuropatia. Estudo realizado no Reino Unido mostrou que em uma amostra de 6000 pessoas, 8,2% foram constatados com dor crônica predominantemente neuropática (TORRANCE et al., 2006). O perfil da população era principalmente composto por mulheres, idosos e pessoas de baixo nível socioeconômico. De acordo com o mesmo estudo, há a possibilidade do aumento da prevalência de dores neuropáticas na população como consequência do aumento da sobrevivência de pacientes com doenças crônicas associadas a dores neuropáticas, como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), câncer e diabetes.

Na França, por outro lado, de acordo com estudo dirigido por Bouhassira et al. (2008), a prevalência de dor crônica atinge cerca de 32% da população, os quais quase 20% dos pacientes reportaram dores de intensidade média a grave. Dentre os que reportaram dores crônicas, cerca de 7% foram diagnosticados com dores neuropáticas, onde mais de 80% dos pacientes com neuropatias se queixaram de dores de intensidade média ou severa, também sendo mais frequente entre a população mais pobre do país em que o estudo foi realizado.

No Brasil, em estudos realizados em clínicas especializadas da dor, identificou-se que a dor é mais prevalente em pessoas do gênero feminino (58,5%), pessoas relativamente sedentárias (62,5%) e pessoas de etnia branca (66,5%) (FORNI et al., 2012). Contudo, a prevalência de dor crônica varia de acordo com a causa da dor. A epidemiologia em pacientes que desenvolvem polineuropatias decorrentes de diabetes mellitus varia de 13-50% entre pacientes de ambulatório e hospitalizados (MOREIRA et al., 2009). Já em pacientes com CRPS, a dor neuropática pode estar relacionada a traumas ligados a fraturas (65%), período pós-operatório (19%) e punções venosas (4%)(CORDON; LEMONICA, 2002).

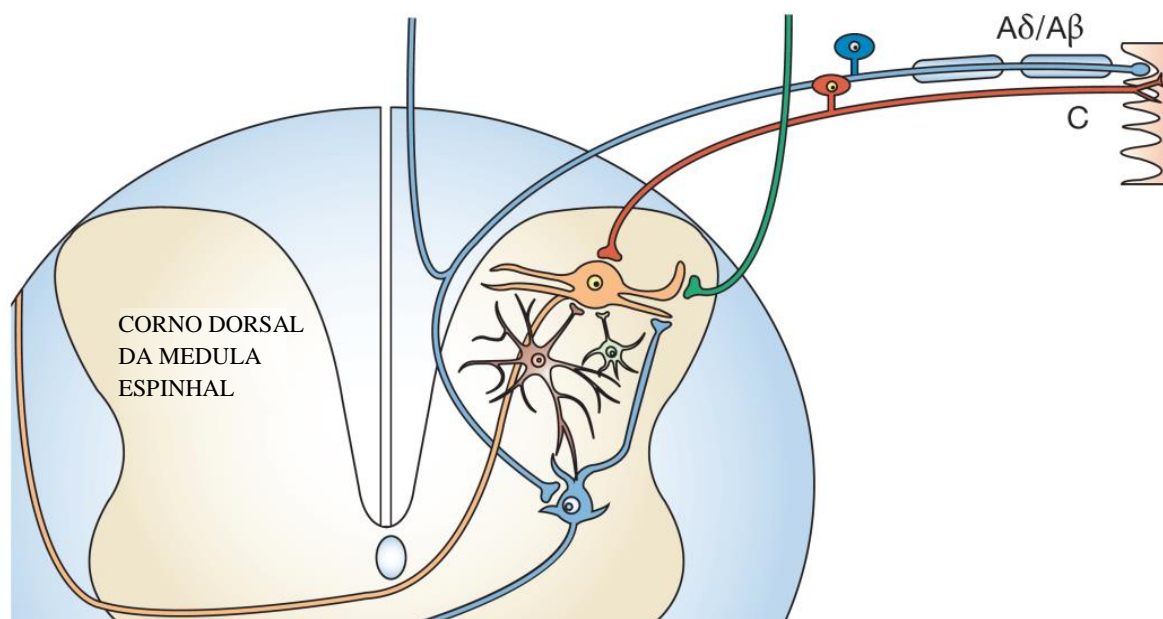
4.3 Fisiopatologia da dor neuropática

Por muito tempo, a comunidade científica não concordava com os mecanismos propostos para elucidação de neuropatias, sendo considerado incerto até início da década de 2000. Porém, estudos mostraram que o mecanismo mais plausível e aceito cientificamente é a geração ectópica de impulsos nervosos às fibras de pequeno calibre do tipo C e de médio calibre do tipo A δ , com alguns casos envolvendo fibras de grande calibre do tipo A β (SCHESTATSKY, 2008).

Numa visão mais ampla, os estímulos de dor são conduzidos por fibras levemente mielinizadas do tipo A δ e desmielinizadas do tipo C, ambos nos neurônios aferentes primários (NAP). Quando em seu estado fisiológico normal, esses nociceptores ficam na maior parte do tempo inoperantes por ausência de um estímulo significativo, pois essas fibras respondem de forma mais eficaz a estímulos potencialmente nocivos. Entretanto, quando há lesão de nervos periféricos, as fibras A δ e C se tornam hipersensíveis a ponto de iniciar estímulos espontâneos, graças às mudanças drásticas que ocorrem em nível celular e molecular nos nociceptores afetados (BARON, 2006) (Figura 1).

Em nível molecular há uma correlação entre o dano ao nervo e a hipersensibilização dos nociceptores. Por exemplo, segundo Lai et al. (2003), foi detectado o aumento da expressão de RNA mensageiro de canais de sódio dependentes de voltagem em neurônios aferentes primários após um dano do nociceptor. A atividade ectópica espontânea é consequência, portanto, do agrupamento de canais de sódio expressos em excesso, o que diminui o limiar de excitação dessas fibras e, por fim, hiperatividade do neurônio, gerando assim impulsos ectópicos patológicos (PAL, 1999).

Figura 1 – Mecanismo de sensibilização central e periférica em dores neuropáticas.



Vias aferentes primárias e suas conexões com o corno dorsal da medula espinhal. As fibras nociceptivas do tipo C (neurônios em vermelho) se findam nos neurônios projetados da região (neurônio em laranja), enquanto as fibras A mielinizadas não-nociceptivas (fibras em azul) se estendem nas regiões mais profundas do corno dorsal. Os neurônios de ampla faixa dinâmica estão conectados a ambos os tipos de fibras (A e C), recebendo assim estímulos tanto nociceptivos como não-nociceptivos. Os neurônios responsáveis pela liberação de ácido γ -aminobutírico (GABA) (terminal neuronal em verde) normalmente agem como inibidores dos neurônios de ampla faixa dinâmica. As células da glia (Microglia) presentes na medula espinhal (célula marrom) também estendem conexões nos neurônios de ampla faixa dinâmica (WDR neurons).

Fonte: Adaptado de BARON (2006).

4.4 Sinais e sintomas

As dores nociceptivas e neuropáticas muitas vezes coexistem num mesmo paciente. Como elas exigem abordagens terapêuticas diferenciadas, a identificação específica de cada um dos componentes da dor é necessária (SCHESTATSKY, 2008). As dores nociceptivas, geralmente com mecanismo de transdução natural, são caracterizadas por dores pontuais, com sensações comuns da rotina do indivíduo e a terapia direcionada a dores nociceptivas são mais eficazes que as neuropáticas. Já as dores neuropáticas, caracterizadas por geração ectópica de impulsos, são descritas como sensações desconhecidas do paciente, que se estendem pelo território da via nervosa afetada e com eficácia parcial da terapia para dor convencional, normalmente utilizada para dores nociceptivas (BENICZKY et al., 2005). Por serem sensações desconhecidas à rotina do ser humano, os sintomas de dores neuropáticas são mal descritos. Analogias de sensações conhecidas dos pacientes são usadas como recurso na tentativa de aproximar sua descrição do que estão realmente sentindo (SCHESTATSKY, 2008).

Os sintomas podem ser divididos em sensações ou fenômenos negativos (redução da sensibilidade) e positivos. Os positivos, por sua vez, são divididos em sensações espontâneas (que acontecem sem estímulo algum) que podem ser contínuas ou paroxísticas (sintomas curtos), e sensações induzidas (respostas incomuns aos estímulos). O quadro 1 resume os sintomas que podem estar presentes em neuropatias e os testes clínicos apropriados para cada sinal.

Quadro 1 – Definição e correlação com diagnóstico de sintomas negativos e positivos de dor neuropática.

Sintomas e sinais	Definição	Diagnóstico	Resposta patológica esperada
Sintomas de sensação negativa			
Hipoestesia	Redução da sensibilidade à estímulos não dolorosos	<ul style="list-style-type: none"> • Tocar a pele com pincel de parede, <i>swab</i> ou gaze. • Alfinetar a pele uma só vez. 	Redução da percepção e letargia
Termohipoestesia	Redução da sensibilidade ao frio e calor	<ul style="list-style-type: none"> • Tocar na pele com objetos a 10 °C • Tocar na pele com objetos a 45 °C (peça de metal ou copo de água) 	Redução da percepção de temperatura
<i>Pallhypoaesthesia</i>	Redução da sensibilidade à vibração	Utilizar um diapásão e coloca-lo em contato com osso ou articulações.	Redução da percepção
Dor ou sensação espontânea (sintoma positivo)			
Parestesia	Sensação contínua sem dor (ex: formigamento)	<ul style="list-style-type: none"> • Medição do grau de intensidade (0 – 10) • Medição da área afetada (cm²) 	
Dor superficial	Sensação de dor contínua com episódios de ardência	<ul style="list-style-type: none"> • Medição do grau de intensidade (0 – 10) • Medição da área afetada (cm²) 	

Quadro 1 – Definição e correlação com diagnóstico de sintomas negativos e positivos de dor neuropática.

(continuação)

Sintomas e sinais	Definição	Diagnóstico	Resposta patológica esperada
Dor Paroximal	Ataques elétricos espontâneos por alguns segundos	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação do limiar de indução do ataque • Medição do grau de intensidade (0 – 10) • Número de ocorrências 	
Dores induzidas (sintoma positivo)			
Alodinia mecânica somática profunda	Dor em tecidos somáticos profundos, causada por pressão que normalmente não gera dor	Leve pressão manual aplicada à articulação ou em região com mais músculos	Dor profunda nos músculos ou articulações
Alodinia mecânica estática	Dor na superfície da pele induzida por pressão estática aplicada a pele que normalmente não ocasionaria dor.	Pressão manual leve sobre a pele	Dor latejante na área do neurônio aferente primário atingido.
Alodinia mecânica dinâmica	Dor estimulada por pressão normalmente não dolorosa, leve e em movimento sobre a pele.	Acariciar a pele com pincel de parede, swab ou gaze.	Dor caracterizada por ardência aguda na zona primária afetada seguida de disseminação da dor para regiões não afetadas.
Alodinia ao frio	Dor induzida por estímulos de temperatura (frio) que normalmente não induz dores.	<p>Tocar a pele com objeto a 20 °C (peça de metal, copo de água, líquidos frios como acetona).</p> <p>Controle: tocar a pele com objetos à temperatura da pele.</p>	Dor geralmente acompanhada de ardência na região dos nervos aferentes primários danificados ou sensibilizados.

Quadro 1 – Definição e correlação com diagnóstico de sintomas negativos e positivos de dor neuropática.

(conclusão)

Sintomas e sinais	Definição	Diagnóstico	Resposta patológica esperada
Alodinia ao calor	Dor induzida por estímulos de temperatura (quente) que normalmente não induz dores	Tocar a pele com objeto a 40 °C (peça de metal, copo de água). Controle: tocar a pele com objetos à temperatura da pele.	Sensação de dor acompanhada de ardência das áreas onde se localizam as extremidades dos nervos aferentes primários danificados ou sensibilizados
Hiperalgesia mecânica pontual	Estímulo de picada normalmente não dolorosa induz a dor	Alfinetar a pele com instrumento seguro	Dor aguda superficial na zona do nervo afetado com disseminação para regiões vizinhas
Somatória temporal	Estímulos repetitivos de mesma origem são interpretados com sensação crescente de dor	Alfinetar a pele com instrumento seguro por até 3 segundos em intervalos de 30 segundos	Dor superficial aguda com intensidade crescente

Fonte: Adaptado de BARON, 2006.

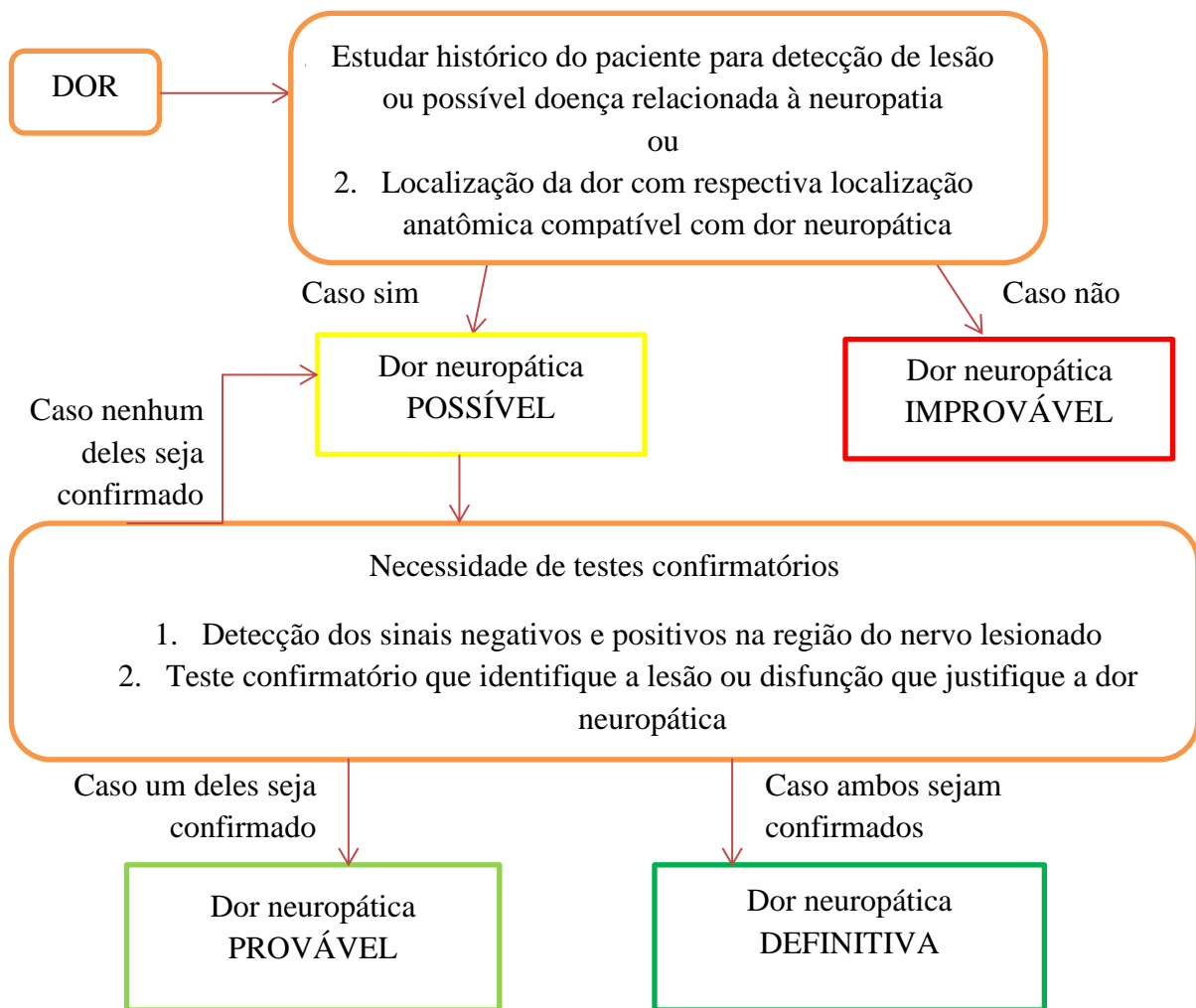
Os sintomas citados acima são normalmente avaliados quanto ao grau de gravidade, e os resultados validados em diferentes escalas, sendo as mais utilizadas e confiáveis na comunidade científicas: a *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) (USDHHS, 2009), a *Total Neuropathy Score clinical version* (TNSc), a *modified Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* (INCAT) *group sensory sumscore* (mISS), a *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30, e *CIPN20 quality-of-life measures*. Dentre essas, as mais utilizadas para validar a graduação de NPJA são a NCI-CTC, que avalia os efeitos da toxicidade dos antineoplásicos, e a CIPN20 que serve de parâmetro para demonstrar o grau de impacto da neuropatia na

qualidade de vida de pacientes que passam ou passaram por tratamento com antineoplásicos (CAVALETTI et al., 2012).

A escala proposta pelo instituto nacional do câncer dos Estados Unidos da América (EUA) tem sido tomada como base por muitos outros institutos de tratamento de câncer internacionalmente. A escala dispõe de 5 graus que se referem a gravidade dos efeitos adversos decorrentes de neuropatias. O grau 1 é considerado leve, sendo atribuído a pacientes que são assintomáticos ou que apresentam sintomas leves. Intervenções cirúrgicas não são indicadas, sendo aconselhado manter o paciente sob observação e acompanhamento do quadro clínico após diagnóstico. O grau 2 é atribuído a caso moderados, que levar a limitações de tarefas motoras básicas, como usar telefone ou preparar alimentação, exigindo assim que intervenções mínimas, locais e não invasivas sejam utilizadas. O grau 3 é considerado grave (cl clinicamente significativo), mas só atribuído a caso que não oferecem risco imediato a vida do paciente. Contudo, são eventos adversos que podem levar ao desenvolvimento de deficiências e de limitações de atividades diárias. Se faz necessária a internação de paciente aos quais foram atribuídos com esse grau de gravidade. O grau 4, por sua vez, é também considerado grave, contudo, oferece risco a vida do paciente, demandando, assim, intervenção cirúrgica urgente. Por fim, o grau 5 é atribuído a pacientes que vão a óbito como consequência da neuropatia. Vale salientar que nem todos os tipos de neuropatia possuem todos os graus de gravidade, sendo os mais graves exclusivos de neuropatias mais danosas, como neuropatia periférica sensorial ou motora (USDHHS, 2009)

4.5 Diagnóstico

A identificação de dores neuropáticas ainda é um desafio para o tratamento correto na rotina hospitalar. A medição do nível de sensação dolorosa não é padronizada, pois, primeiramente, não há um consenso médico para mensurar o nível da dor, e, por fim, cada indivíduo descreve a sensação de dor de modo diferente, uns sendo mais resistentes que outros, o que gera muitas vezes descrições verbais pobres em detalhes e que pouco contribuem com o diagnóstico. No entanto, Treede et al. (2008) lançaram a proposta de quatro situações de diagnóstico de dor neuropática: improvável, possível, provável e definitivo. O fluxograma de análise da dor é descrito do Esquema 1:

Esquema 1 – Fluxograma para diagnóstico de dor neuropática.

Fonte: Adaptado de TREEDE et al. (2008).

5 NEUROPATIA INDUZIDA POR ANTINEOPLÁSICOS

Somado aos problemas causados por consequência da própria neoplasia, há os problemas ligados aos medicamentos utilizados no tratamento de câncer classificados como antineoplásicos, também conhecido como quimioterápicos. A patogenia da neuropatia induzida por antineoplásicos como, por exemplo, drogas platínicas, antitubulinas, talidomida e bortezomibe tem sido alvo de uma grande quantidade de estudos recentemente (CAVALETTI, 2014). Os fatos e hipóteses levantadas pelos pesquisadores são baseados em estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*, com parte deles em fase inicial de análise clínica, embora não tenham sido obtidos resultados satisfatórios para explicar o relacionamento direto da neuropatia com o mecanismo dos antineoplásicos.

O primeiro modelo *in vivo* foi desenvolvido e comprovado por Cavaletti et al. (1992), usando cisplatina, que passou a ser usado como modelo para análises futuras. Outros estudos de diferentes laboratórios colaboraram para o desenvolvimento e avaliação de modelos animais, reproduzindo assim efeito neurotóxico da maioria das drogas antineoplásicas convencionais (HÖKE, 2012). Os estudos realizados com drogas convencionais serviram como propulsão para estudos subsequentes para solucionar o mecanismo da neuropatia causada por quimioterápicos e descobrir quais são os sítios de ação mais afetados na desregulação de nociceptores, assim como desenvolvimento de novas abordagens e até novos fármacos para o tratamento das dores crônicas (CAVALETTI, 2014).

5.1 Compostos platínicos

No caso da cisplatina, a NPIA está diretamente relacionada com a dose utilizada no tratamento de câncer. Os maiores danos provocados são sensoriais, com relatos iniciais de letargia ou parestesia das extremidades distais, como dedos dos pés e mãos. É habitual também que haja ataxia sensorial com perda de propriocepção dada à perda de função de fibras sensoriais de médio e grande calibre. Mesmo depois de progressão positiva do tratamento direcionado a dor neuropática, grande parte dos pacientes reportaram neuropatia residual (GREGG et al., 1992). Uma média de 40% dos pacientes que foram submetidos à terapia combinada de cisplatina com um medicamento da classe dos taxóis desenvolvem a NPIA (GROUP, 2002).

Com mecanismo semelhante à cisplatina, oxaliplatina foi determinada como neurotóxica em pacientes com câncer de colo retal já nos primeiros estudos no início dos anos 90 (LEVI et al., 1993). Além dos efeitos tóxicos relacionados ao aumento gradual da dose, cerca de 80% dos pacientes em uso desse quimioterápico desenvolveram parestesia semelhante à induzida por frio e disestesia na garganta, boca, face e mãos. Os sintomas foram detectados alguns dias após a administração do antineoplásicos. A proporção dose-dor/neurotoxicidade sensorial observada na oxaliplatina é semelhante a da cisplatina, assim como seus eventos adversos (ARGYRIOU et al., 2006).

A carboplatina é consideravelmente menos neurotóxica que os demais compostos platínicos. Contudo, em casos de altas doses há relatos de neuropatia sensorial semelhante a da cisplatina (MCKEAGE, 1995).

Análises de pacientes 15 anos depois do fim do tratamento demonstraram que 38% apresentaram neuropatia assintomática, enquanto 28% ainda apresentavam sintomas e 6% sofriam com deficiências decorrentes da NPIA (STRUMBERG et al., 2002), que também podem incluir consequentes deficiências motoras, sendo mais frequentes em pessoas de idade mais avançada, considerando assim idade como fator de risco (HILE; FITZGERALD; STUDENSKI, 2010). Em estudos adicionais conduzidos por Glendenning et al. (2010), pacientes com histórico de câncer testicular foram reavaliados de 23 a 33 anos após o fim do tratamento quimioterápico. NPIA foi detectado em cerca de 20% dos pacientes, sendo que em 10% deles os sintomas ainda eram claros. Apesar de casos tão duradouros, é comum se detectar sintomas de NPIA de 2 a 6 meses após o fim da quimioterapia.

Dores causadas por oxaliplatina, especificamente, são reversíveis em cerca de 80% dos pacientes, sendo que 40% deles só atingem cura depois de 6 a 8 meses após o fim do tratamento (WILSON et al., 2002).

5.1.1 Combinação de oxaliplatina com 5-fluorouracila (5-FU) e com taxanos

A oxaliplatina também é comumente utilizada em combinação com 5-FU no combate a câncer gastrointestinal, gerando NPIA sensorial em 92% dos pacientes. Mesmo com uma média de duração dos sintomas de 9 meses, a persistência de letargia, dor fria, disestesia e outros sintomas podem ser um problema para pacientes com sobrevida prolongada após caso de neoplasia. Já a combinação com taxanos induz neuropatias que persistem em média por 6 meses em cerca de 15% dos pacientes após a quimioterapia ser

descontinuada. Mesmo dois anos após o fim do tratamento, 23% dos pacientes que desenvolveram NPJA foram diagnosticados com neuropatia residual (DENLINGER; BARSEVICK, 2009).

5.2 Taxanos

Os representantes mais utilizados do grupo dos são paclitaxel e docetaxel, ambos largamente utilizados tanto como monoterapia quanto em combinação com outros antineoplásicos, servindo para tratamento de vários tipos de câncer, como de mama, ovário, pulmão. O paclitaxel é mais nocivo que docetaxel, induzindo dores neuropáticas mais agressivas (HILKENS et al., 1997). Ambas as drogas induzem parestesia, perda de sensibilidade fina ao toque, perda da propriocepção com possíveis problemas de marcha e dor em pés e mãos devido à disestesia (FREILICH et al., 1996), com a gravidade dos sintomas aumentando proporcionalmente ao crescimento da dose do antineoplásicos (POSTMA et al., 1995).

O tratamento com taxanos resultam também em letargia muscular, mialgia e artralgia. Contudo, os sintomas decorrentes da dor neuropática diminuem substancialmente ou até desaparecem de 3 a 6 meses depois do encerramento do tratamento (GRISOLD; CAVALETTI; WINDEBANK, 2012).

5.3 Talidomida

A talidomida é um composto derivado do ácido glutâmico apresentam ação sedativa-hipnótica, imunomoduladora, com relatos de diminuição da quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares e consequente ação anti-inflamatória (ANVISA, 2012). É utilizada no tratamento de mielomas múltiplos, leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásica, assim como vários outros tipos de neoplasias, por ser um potente inibidor do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (MOHTY et al., 2010).

As consequências associadas à talidomida são essencialmente sensoriais, como parestesia e hipoestesia, com consequências também à propriocepção, atingindo uma média de 20 – 40% dos usuários, de acordo com a região analisada (MAZUMDER; JAGANNATH, 2006). Assim como outros medicamentos utilizados no tratamento de

neoplasias, o número de pacientes atingidos aumenta de acordo com o aumento da idade média dos pacientes e da dose empregada no tratamento (PALUMBO et al., 2011).

A talidomida induz casos de dores neuropáticas irreversíveis, diferente da maioria outros antineoplásicos. Atinge uma media de 75% dos pacientes, de modo que 15% deles precisam interromper a terapia (MOHTY et al., 2010).

5.4 Alcaloides da vinca

A neuropatia decorrente do uso de vincristina é geralmente reversível quando o tratamento é interrompido. Os principais sintomas consequentes da quimioterapia são parestesias e letargia motora que comprometem atividades básicas diária, comprometendo a qualidade de vida do paciente temporariamente, cerca de 3 meses (HAIM; BARRON; ROBINSON, 1991).

5.4.1 Bortezomibe

Os sintomas das dores neuropáticas relacionados ao bortezomibe geralmente melhoram ou até se dissipam 4 meses depois do fim do tratamento com o antineoplásicos em 64% dos pacientes com dores de até nível 2 na escala NCI-CTC (MOHTY et al., 2010).

5.5 Mecanismos Fisiopatológicos da NPIA

Estudos laboratoriais e clínicos foram realizados, delineando assim os mecanismos de acordo com a causa da neuropatia, fazendo uma possível correlação dos mecanismos com sintomas clínicos, esclarecendo assim prováveis alvos para intervenções terapêuticas. Os mecanismos são comumente divididos em sensibilização do SNP e SNC.

5.5.1 Sensibilização do SNP

Os antineoplásicos atingem o SNP graças a sua distribuição sistêmica no tratamento do câncer. A principal incidência ocorre nos NAP dos membros inferiores e superiores, o que traz riscos para futuro comprometimentos de movimentos que requerem destreza e com dores recorrentes mesmo depois do fim do tratamento (GRISOLD; CAVALETTI; WINDEBANK, 2012)

5.5.1.1 Canais de sódio dependente de voltagem (Na_v)

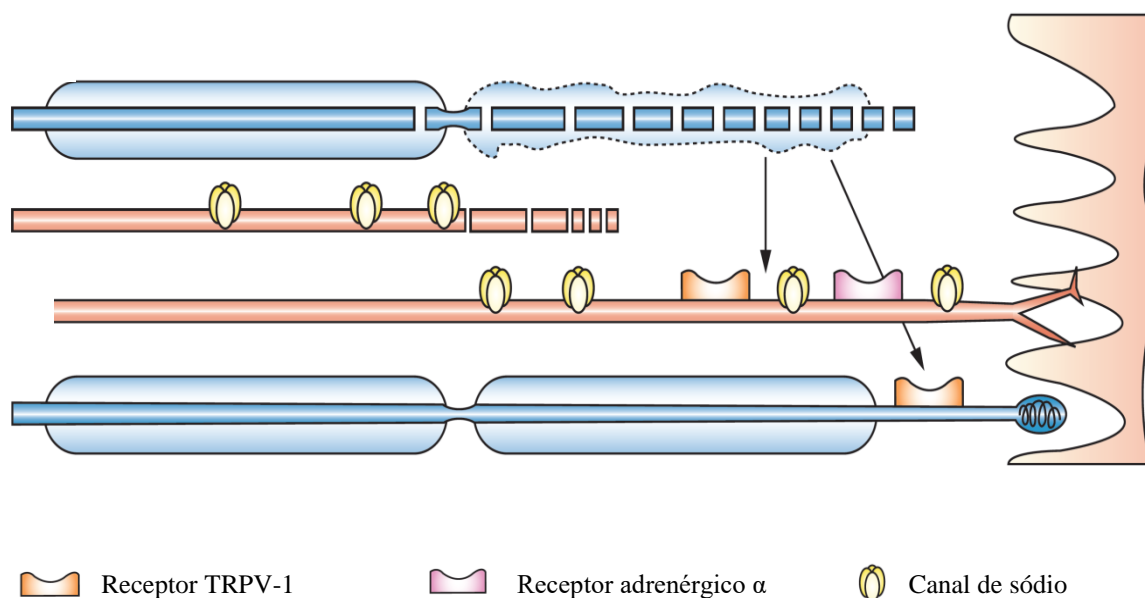
As atividades excitatórias dos NAP são realizadas em sua grande maioria por canais de sódio dependentes de voltagem são denominados $\text{Na}_v1.8$ e $\text{Na}_v1.9$, que são encontrados de forma seletiva nesses nociceptores, já que seus genes são expressos exclusivamente nessas fibras. Apesar disso, durante a hipersensibilização por dano dos NAP, um canal expresso durante fase embrionário, $\text{Na}_v1.3$, passa a ser super-expresso, o que provoca o crescimento da excitabilidade elétrica das fibras (CHON et al., 2009). Estudo de investigação de epilepsias conduzido por Estacion et al. (2010) em neurônios com mutação do gene K354Q, responsável pela expressão de $\text{Na}_v1.3$ mostraram o aumento da corrente de sódio, diminuição do limiar de excitação e consequentes disparos espontâneos, semelhantes aos vistos em neuropatia associada a câncer. Com isso, mecanismos sujeitos a mutações cromossômicas causadas por neoplasias ou até pelos próprios antineoplásicos passaram a ser considerados.

Contudo, a hipersensibilização não se limita ao local onde houve o dano, no caso, aos NAP (Figura 2). O agrupamento de canais de sódio dependentes de voltagem afeta também os gânglios da raiz dorsal (DRG). Canais do tipo $\text{Na}_v1.7$ são preferencialmente expressos nos neurônios do DRG e neurônios ganglionares do sistema simpático (DJOUHRI et al., 2003), produzindo assim um limiar de ação aproximado do potencial de repouso, dando ao DRG a possibilidade de amplificar pequenas despolarizações (CUMMINS; HOWE; WAXMAN, 1998). Nesses gânglios, como demonstrado por Amir et al. (2002), a ativação alternada desses canais de sódio dependentes de voltagem sensíveis a tetrodoxina e o vazamento de potássio por seus canais independentes de voltagem geram um potencial de membrana oscilatório característico. Quando há desequilíbrio no número de canais de sódio presentes, a atividade ectópica é disparada quando a amplitude da curva sinusoidal da oscilação atinge o limiar de excitação, dada a diminuição significativa do limiar de excitação. Sintomas semelhantes foram observados em eritromelalgia, que comumente vem acompanhada de sensação de queimação dolorosa, situação associada à mutação no gene codificador, *SCN9A*. A mutação em $\text{Na}_v1.7$ induz a essa sensação anormal por alterar o padrão de ativação dos neurônios aferentes (DIB-HAJJ et al., 2005). Portanto, membranas de DRG com comportamento patológico passaram a ser investigados com mais interesse como possíveis novos alvos para terapêutica, por serem

fácil acesso a medicamentos sistêmicos e não serem protegidos pela barreira hemato-encefálica.

Como suporte para os resultados, estudos iniciais demonstram o alívio de dores persistentes após o uso de lidocaína, medicamento bloqueador de canais de sódio (MEIER et al., 2003), aliviando inclusive alodinia fria causada por oxaliplatina em ratos (LING et al., 2007; EGASHIRA et al., 2010).

Figura 2 – Mecanismo de sensibilização periférica em dores neuropáticas.



Mudanças nos neurônios aferentes primários (fibras nociceptivas do tipo C em vermelho; fibras não nociceptivas mielinizadas do tipo A em azul) depois de lesão do nervo induz a sensibilização das fibras periféricas. Os dois axônios superiores estão danificados, enquanto os dois inferiores estão intactos e conectados à pele. A lesão induz a expressão de canais de sódio nas fibras C danificadas. Em seguida, compostos como fator de crescimento neuronal associados à degeneração de Wallerian são liberados nas fibras proximais ainda intactas, induzindo assim expressão exacerbada de canais de sódio, receptores TRPV-1 e receptores adrenérgicos.

Fonte: Adaptado de BARON (2006).

5.5.1.2 Receptores de potencial transiente (TRP)

Além de induzir a super-expressão de canais de sódio em NAPs, há também situações em que danos aos NAPs geram a produção em excesso de receptores proteicos, onde alguns deles são naturalmente pouco expressos fisiologicamente na membrana dos NAPs. Canais acoplados a receptores de potencial transiente (TRP) representam uma família de canais que transportam cátion de modo não seletivo e respondem a uma gama

variada de estímulos químicos e físicos que abrangem grande quantidade de processos biológicos, desde absorção de cálcio à transdução em neurônios sensoriais (RAMSEY; DELLING; CLAPHAM, 2006; NILIUS; OWSIANIK, 2010).

Receptores de Potencial Transiente Vaniloides do tipo 1 (TRPV-1), que tem a capsaicina por ligante, fazem parte de uma subfamília termosensível, localizadas predominantemente em NAPs, permitindo assim que neurônios somatosensoriais e outras células detectem mudanças nocivas de temperatura acima de 43 °C (CATERINA et al., 2000; BREDERSON; KYM; SZALLASI, 2013). Além disso, TRPV-1 também são ativados em inflamação tecidual (TA et al., 2010).

Em modelos de diabetes induzidos por estreptozotocina, os ratos apresentaram dano parcial em nervos do DRG isolados de ratos com diabetes, o que levou a diminuição de expressão de TRPV-1 nos nervos afetados, mas, em contrapartida, houve o aumento da expressão do receptor em fibras do tipo C e Aδ adjacentes (Figura 2) (HONG; WILEY, 2005; MA et al., 2005). O fato de ratos seletivamente deficientes de TRPV-1 não apresentarem hiperalgesia ao calor depois da inflamação do tecido (CATERINA et al., 2000; DAVIS et al., 2000) dá suporte a teoria que o aumento da expressão de TRPV-1 em tecidos não afetados contribui com a hiperalgesia quente consequente da sensibilização das fibras C (BARON, 2000). Adicionalmente, TRPV-1 é modulado por agentes inflamatórios, tais como prótons extracelulares e lipídios bioativos, o que contribui para indução de hipersensibilidade (CAO et al., 2013).

Assim como TRPV-1, Receptores de Potencial Transiente A1 (TRPA-1), também presentes em algumas populações de DRG, estão envolvidos na geração de sinais ectópicos de dor em resposta a espécies reativas de oxigênio, NO e outras substâncias. A utilização de oxaliplatina e cisplatina *in vitro* e *in vivo* induz o aumento da expressão de ambos TRPV-1 e TRPA-1 em neurônios do DRG. Consequentemente, a ativação mediada por esses receptores em nociceptores passa a ser potencializada, contribuindo assim para a indução de alodínias mecânica e térmica, seja ao frio ou ao calor. O mesmo estudo revelou que camundongos que não expressavam TRPV-1 desenvolveram alodinia mecânica, mas não térmica quando expostos à cisplatina, diferentemente dos selvagens, que desenvolveram ambas as neuropatias. Com isso, o autor sugeriu que ambos TRPV-1 e TRPA-1 são participativos em alodínias mecânicas e térmicas; contudo, TRPV-1 tem um papel crucial na geração de hipersensibilidade à temperatura em mecanismos neuropáticos induzidos por cisplatina (TA et al., 2010).

Já os TRPV-4, receptores normalmente ativados a partir de 30 °C, tem participação na indução de hiperalgesia mecânica promovida por paclitaxel. Modelos de indução a dor neuropática em camundongos que não expressam TRPV-4 (TRPV4 knock-out) expostos a vincristina e paclitaxel revelaram que a hiperalgesia foi visivelmente menor que em animais selvagens (ALESSANDRI-HABER et al., 2008).

Assim como os demais receptores da mesma família, os Receptores de Potencial Transitório da Melanina, TRPM-8, se apresentaram em maior número em alodinia ao frio induzida por oxaliplatina (GAUCHAN et al., 2009; ANAND; OTTO; ANAND, 2010). São receptores exclusivos de neurônios do DRG, sendo ativados a temperaturas abaixo de 15 °C, consideradas temperaturas nocivas. Observou-se que os RNAm de TRPM-8 e TRPA-1 passaram a ser expressos de forma anômala quando DRG é exposto à oxaliplatina. Como demonstrado por Anand, Otto e Anand (2010), a exposição à esse antineoplásico potencializa a resposta de neurônios de DRG cultivados à icilina (potente agonista de TRPM-8), dando suporte assim ao envolvimento de TRPM-8 está de certa forma envolvido no surgimento de dores induzidas por oxaliplatina. Adicionalmente, outro estudo demonstrou que o bloqueio de TRPM-8 por capsazepina inibe eficientemente alodinia ao frio que se segue à utilização de oxaliplatina (GAUCHAN et al., 2009).

5.5.1.3 Canais de potássio

Estudos *in vitro* em fibras de nervo ciático detectaram que após exposição à oxaliplatina, canais de potássio dependentes de voltagem tiveram suas funções alteradas (KAGIYA et al., 2008). Descoeur et al. (2011) demonstraram experimentalmente que camundongos que não expressam canais de potássio do tipo TREK1 e TRAAK (TREK1 and TRAAK null mice) e nos quais foi administrada ivabradina, inibidor específico de canais ativados na hiperpolarização (HCN), apresentaram anulação da alodinia ao frio causada por oxaliplatina. Com isso, observou-se que a oxaliplatina induz a excitabilidade exacerbada das fibras nociceptivas ao diminuir a expressão dos canais de potássio do tipo TREK1, TRAAK e adicionalmente aumentando a quantidade de canais excitatórios da classe dos HCNs (SITTL et al., 2010).

5.5.1.4 Mitocôndria

O envolvimento da mitocôndria em desordens neurológicas tem sido largamente investigado nos últimos anos, sendo essa organela associada às vias correlacionadas como de cálcio, produção de espécies reativas de oxigênio (CHUNG, 2004) e vias de sinalização apoptóticas (JOSEPH; LEVINE, 2004). Neuropatias associadas à paclitaxel têm como característica mitocôndrias vacuolizadas e edemaciada em axônios, devido à abertura de poros de Permeabilidade Transitória Mitocondrial (mPTP) (FLATTERS; BENNETT, 2006). Em adição ao aumento da expressão de canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v) na membrana celular de neurônios do corno dorsal da medula espinhal, o paclitaxel também induz a abertura dos mPTP e promovem a liberação de Ca^{2+} da mitocôndria (KIDD et al., 2002), aumentando assim seu potencial neuropático. Agentes quelantes de Ca^{2+} foram eficazes na reversão da dor induzida por paclitaxel (SIAU; XIAO; BENNETT, 2006).

O uso de bortezomibe, por sua vez, induz a vacuolização de células satélites de neurônios do DRG, situação atribuída ao edemaciação de retículo endoplasmático e mitocôndria (CAVALETTI et al., 2007). As mudanças mitocondriais podem estar ligadas ao fato de que bortezomibe já é conhecido por induzir a ativação da via de sinalização apoptótica da mitocôndria pelas caspases (BROYL et al., 2010) e por desregular o equilíbrio de cálcio no interior da organela (LANDOWSKI et al., 2005). Corroborando com esses dados, observa-se uso de inibidores da Cadeia de Transporte de Elétrons mitocondrial (mETC), essencial na produção de ATP, reduz a hiperalgesia decorrente de NPIA. Adicionalmente, inibidores da síntese de ATP como pentaclorofenol (análogo do ATP) e Ap4A também levaram a diminuição de dores neuropáticas, propondo assim que mETC tem papel importante no mecanismo de indução de dor neuropática por quimioterápicos (JOSEPH; LEVINE, 2004).

5.5.1.5 Papel do cálcio

O cálcio é considerado como uma peça-chave na definição de mecanismos de neuropatias por estar ligado a outros compostos e compartimentos celulares que estão envolvidos na indução de neuropatias, como Na^+ , óxido nítrico (NO), mitocôndrias, entre outros, sendo assim compartilhado por diversas vias de sinalização de neuropatias.

A suramina, composto sintético derivado da naftilamina polissulfonada, é bastante eficiente no combate de neoplasias como de próstata e de mama, sendo inicialmente produzida como antiparasitário. Sun e Windebank (1996) demonstraram por um modelo em cultura de neurônios do DRG que a nimodipina (bloqueador de canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L), calmidazolium (inibidor da calmodulina) e peptídios inibidores da calpaína foram eficazes como neuroprotetores contra o efeito neurotóxico da suramina. Contudo, a ω -conotoxina (bloqueador de canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo N) e o TMB-8 (inibidor de canais de cálcio induzidos por cálcio) não foram eficientes como neuroprotetores. Os resultados mostram que a fonte de cálcio responsável pelos efeitos neurotóxicos da suramina é extracelular e que o mecanismo é mediado por calmodulina e calpaína.

O paclitaxel também demonstrou alterações em canais de cálcio, gerando consequente alodinia. Esse antineoplásico é responsável pelo aumento da expressão de RNA mensageiro da subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem no corno dorsal da medula espinhal (XIAO et al., 2007; GAUCHAN et al., 2009). A redução da dor neuropática induzida tanto por paclitaxel como por vincristina a partir do uso de etossuximida (bloqueador de canais de cálcio do tipo T) e gabapentina (antagonista seletivo da subunidade $\alpha_2\delta$), que tem como principais alvos os neurônios do DRG e do corno dorsal da medula espinhal, serviram como suporte para o envolvimento desses antineoplásicos em disfunções nos canais de cálcio na membrana celular (FLATTERS; BENNETT, 2004; MATSUMOTO et al., 2006; XIAO et al., 2007).

Além de agirem no desequilíbrio de cálcio pela expressão de canais em excesso na membrana celular, o paclitaxel e a vincristina desequilibram a concentração de cálcio intracelular por agir em mitocôndrias. O paclitaxel está associado com intumescimento e vacuolização de mitocôndrias em NAPs (FLATTERS; BENNETT, 2006). As mitocôndrias têm ação importante no controle intracelular de cálcio devido ao seu poder de tamponamento. A partir do momento que mitocôndrias são danificadas, a reciclagem de Ca^{2+} se torna desequilibrada, além de possibilitar vazamento de Ca^{2+} mitocondrial, aumentando assim a sinalização das vias em que o Ca^{2+} é participante e, consequentemente, induzindo a dor neuropática por excitabilidade exacerbada. Ao contrário da NPIA gerada por suramina, tanto Ca^{2+} extracelular quanto intracelular tem papéis essenciais no mecanismo de ação de alodinia e outros sintomas gerados por paclitaxel e vincristina (MUTHURAMAN et al., 2008). Adicionalmente, Siau e Bennett

(2006) comprovaram que a atividade neuropática decorrente de vincristina e paclitaxel foi atenuada com o uso de EGTA, quelante de cálcio que captura cálcio extracelular, e também TMB-8, que por sua vez diminui a concentração de cálcio citoplasmática. Pode-se inferir então que drogas a serem utilizadas com o intuito de diminuir a disponibilidade de cálcio podem combater dores neuropáticas iniciadas por mitocôndrias danificadas (KAUR; JAGGI; SINGH, 2010).

5.5.1.6 Calpaínas

Como consequência da liberação desregulada de Ca^{2+} induzida pelo tratamento com paclitaxel, neuropatias consequentes dessa droga também envolvem a ativação das calpaínas, protease ativada pelo cálcio (JOSEPH; LEVINE, 2004). Como demonstrado por Boehmerle et al. (2007), DRGs de ratos e células de neuroblastoma humano apresentaram aumento da atividade de calpaína sequente a exposição prolongada a paclitaxel.

De modo semelhante, a vincristina, quando utilizada de modo prolongado, aumenta atividade de calpaína, causando assim a degeneração do sensor neuronal de Ca^{2+} , estrutura responsável por modular a via sinalização dos íons cálcio mediado por 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3), gerando consequente ativação exacerbada das vias que tem o Ca^{2+} como segundo mensageiro. Testes *in vitro* em modelos envolvendo DRG, a utilização de inibidor de calpaína, AK295, previne a degeneração do axônio causada pela exposição à vincristina, evitando assim a disfunção eletrofisiológica, mas sem afetar o efeito antineoplásicos dos quimioterápicos (WANG et al., 2004).

5.5.1.7 Estresse oxidativo

Em hiperalgesias causadas por terapia com oxaliplatina, a utilização de antioxidantes como vitamina C, acetil-L-carnitina e ácido α -lipoico mostrou-se eficaz na diminuição das dores consequentes da neuropatia, mostrando assim que, além dos demais mecanismos, estresse oxidativo tem importância significativa em NPJA gerada por oxaliplatina. Testes complementares mostraram que a administração intratecal de IB4 saporina, neurotoxina específica de nociceptores IB4-positivos, diminuiu a intensidade do marcador imuno-histoquímico específico de IB4 no corno dorsal da medula espinhal. Consequentemente, a hiperalgesia e alodinia mecânica foram revertidas pelo bloqueio neuronal promovido pela neurotoxina, sugerindo que a oxaliplatina induz neuropatia ao

produzir estresse oxidativo nos nociceptores IB4-positivos (JOSEPH et al., 2008). De modo semelhante, observou-se que ratos tratados com paclitaxel apresentaram sintomas de alodinia mecânica, revertida com a administração de fenil-N-terc-butilnitrona, um composto sequestrador de radicais livres que, por sua vez, podem ter sido produzidos pelo estresse oxidativo (KIM et al., 2010).

O bortezomibe também foi reportado como indutor da produção de espécies reativas de oxigênio em neurônios do DRG (WANG et al., 2011). Assim como em NPIA por oxaliplatina, o uso de vitamina C e outros antioxidantes se mostrou eficaz na diminuição do efeito citotóxico em células de Schwann, tendo assim efeito neuroprotetor sem, contudo, interferir no efeito antitumoral do bortezomibe (NAKANO et al., 2011).

5.5.1.8 Proteína cinase ativadora de mitógeno (MAPK)

Foi relatado que a exposição prolongada à oxaliplatina gera ativação precoce de p38 e ERK1/2 em neurônios DRG, responsáveis por mediar o processo e apoptose neuronal. Entretanto, Janus cinase (JNK) e proteína cinase ativada por estresse (SAPK) têm suas expressões diminuídas com o uso de oxaliplatina, o que também estimula o efeito neurotóxico em nociceptores (RUTKOVE, 2001). Em estudos mais recentes, observou-se que a utilização de fatores de crescimento neuronal previne a indução de neuropatias por oxaliplatina em DRG por restaurar as funções da MAPK. Além disso, a administração de ácido retinóico, ativador de JNK/SapK e ERK1/2 também exerce efeito neuroprotetor em nociceptores (SCUTERI et al., 2010).

5.5.1.9 Inflamação como causadora de dor neuropática

O dano causado nos nervos do SNP é comumente seguido da migração de macrófagos dos vasos sanguíneos que margeiam os neurônios para os nociceptores e DRG, assim como de macrófagos residentes da pele conhecidos como células de Langerhans (LC), que, por sua vez, estimulam o início do processo de inflamação liberando citocinas pro-inflamatórias, principalmente do tipo TNF- α (SOMMER, 2003). Contudo, a atividade ectópica gerada pelo TNF- α não se limita ao neurônio com dano, mas seu efeito inflamatório e neuropático atinge também NAP proximais ao local da lesão (Figura 2) (MARCHAND; PERRETTI; MCMAHON, 2005). Indícios foram observados em estudos realizados em pacientes com neuropatias causadas por outras inflamações, como vasculite,

ou infecções como HIV, que apresentava sintomas como dor paroximal e dores pontuais profundas. Foram realizadas biópsias dos nervos atingidos, detectando quantidade aumentada de COX-2 e citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α , que estavam em maiores concentrações se comparadas com regiões distais (LINDENLAUB; SOMMER, 2003).

Como demonstrado por Siau, Xiao e Bennett (2006), há aumento de LC na pele de paciente utilizando vincristina e paclitaxel que desenvolveram NPIA. Complementando essa teoria, Ledebor et al. (2007) comprovou que neuropatias induzidas por terapia envolvendo paclitaxel estavam associadas a ação de TNF- α e IL-1 β em neurônios de DRG lombar. As citocinas pró-inflamatórias liberadas na região seriam responsáveis por sensibilizarem os NAPs e por modificar as conexões sinápticas com o corno dorsal da medula espinha, estimulando assim sensações dolorosas mais potentes. Além disso, o autor sugeriu que macrófagos CD11b+ vizinhos à área afetada são os possíveis responsáveis por liberarem as citocinas pró-inflamatórias, pois a administração de genes de IL-10 por via intratecal levaram à diminuição dos níveis das citocinas, assim como a diminuição da expressão de RNAm codificador da proteína CD11b, utilizada como marcador de macrófagos/células dendríticas em DRG lombar.

Complementando o estudo acima, também foi identificado o aumento da expressão metaloproteinase de matriz 3 (MMP-3) em ratos tratados com paclitaxel que desenvolveram neuropatia. Seguindo o aumento de expressão de MMP-3, houve o aumento da migração e ativação de macrófagos (aumento do marcador CD163) em DRG. Sugeriu-se assim que essa sequência de super-expressão de MMP-3 e ativação de macrófagos pode desencadear uma cascata de reações que culminam na dor neuropática induzida por paclitaxel (NISHIDA et al., 2008).

Em se tratando de interleucinas envolvidas no mecanismo de dor neuropática, estudos atuais mostram que há um crescimento de IL-6 em dores decorrentes do uso de bortezomibe (MANGIACAVALLI et al., 2010). Outros estudos também mostram o possível envolvimento de compostos derivados do ácido araquidônico, por exemplo, prostaglandinas E₂ (PGE₂), que por sua vez aumenta a expressão de IL-6 em neurônios do DRG depois de lesão parcial do nervo ciático com consequente alodinia mecânica (ST-JACQUES; MA, 2011), possivelmente pela ativação da micróglia localizada no DRG (KUNORI et al., 2011). Entretanto, a participação dos derivados do ácido araquidônico na NPIA ainda não foi concretamente descrita.

5.5.2 Sensibilização do SNC

Apesar de a grande maioria dos quadros clínicos de NPIA serem decorrentes da ação de antineoplásicos no SNP, o SNC pode ser afetado indiretamente pelos quimioterápicos, potencializando assim as dores neuropáticas já iniciadas. Com a hiperatividade consequente de dano neuronal dos nociceptores do SNP, há o aumento da excitabilidade geral de neurônios de ampla faixa dinâmica (WDR) da medula espinhal, também conhecidos como neurônios convergentes, que são neurônios com várias conexões sinápticas de fibras nociceptivas ou não (neurônio laranja da Figura 3). A hiperexcitabilidade gerada nesses neurônios é decorrente da sensibilização patológica ocorrida em fibras do tipo C do SNP, que na presença de uma resposta sensorial leve ou nociva libera glutamato e substância P em excesso. O glutamato, por sua vez, age como agonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) nas membranas pós-sinápticas (Figura 3) induzindo consequente hiperexcitabilidade avaliada pelo aumento da atividade neuronal que é propagada até os campos dos neurônios multireceptores na medula, e sendo assim propagado na cadeia de sinalização (BARON, 2006).

5.5.2.1 NMDA

Estudos demonstraram a associação do uso de paclitaxel, antineoplásicos platínicos e bortezomibe com neuropatias causadas por desequilíbrio do funcionamento do receptor NMDA. Em modelos animais, bloqueadores da enzima glutamato-carboxipeptidase, responsável por hidrolisar N-acetilaspártil-glutamato e liberar glutamato, conduziram à diminuição dos efeitos neurotóxicos de cisplatina, bortezomibe e paclitaxel dada à diminuição da produção de glutamato (CAROZZI et al., 2010). Já o uso de cetamina, antagonista do receptor NMDA, diminuiu hiperalgesia tanto mecânica quanto térmica induzida no uso de paclitaxel (PASCUAL et al., 2010). De acordo com Mihara et al. (2011), NPIA induzidas por oxaliplatina apresentaram um aumento considerável da expressão de RNAm de NR2B, um subtipo de receptor NMDA na medula espinhal de ratos durante a fase tardia do tratamento com o antineoplásicos. Adicionalmente, a dor decorrente da superexpressão de NR2B foi significativamente atenuada com o uso de Ro25-6981 e ifenprodil, inibidores específicos desse tipo de receptor, assim como antagonistas do receptor NMDA, MK-801 e memantine. Esses resultados serviram como

apoio para a teoria de que os receptores de NMDA estão intimamente ligados ao mecanismo de ação da alodinia causada por oxaliplatina.

5.5.2.2 Neuropeptídios

O aumento da liberação de neuropeptídios como substância P, somatostatina e peptídio associado ao gene da calcitonina (CGRP) foi observado em neuropatias induzidas por cisplatina (HORVATH et al., 2005). Já em modelos de neuropatia induzida por paclitaxel, análises imuno-histoquímicas revelaram o crescimento da concentração de neuropeptídio Y em neurônios do DRG (JAMIESON et al., 2007). Além disso, o aumento da liberação de substância P devido à utilização de paclitaxel foi observado em DRGs de ratos, corroborado por experimentos em que a administração de antialérgico e de antagonistas dos receptores de neurocinica 1 e 2 atenuaram os efeitos neuropáticos causados por paclitaxel (TATSUSHIMA et al., 2011).

5.5.2.3 Óxido nítrico (NO)

O NO é um importante neurotransmissor e neuromodulador, principalmente por ser um gás de vida-média significativamente rápida (2-30 segundos) e que, pela sua natureza, não precisa ligar-se a receptores da membrana celular para adentrá-la e ser assim ativo dentro da célula (SILVERTHORN et al., 2009). A enzima produtora de NO é a sintase do NO (NOS) que no sistema nervoso é normalmente encontrada na medula espinhal no corno dorsal superficial, sendo denominada NOS neuronal (nNOS) (TERENGHI et al., 1993). Contudo, o envolvimento do NO ainda é complexo de se compreender, havendo diferentes comportamentos de sua via de sinalização frente à administração de diferentes antineoplásicos.

Estudos demonstraram que em tratamentos com vincristina há a diminuição da concentração dos metabólitos de NO, da nNOS e consequentemente do cGMP na medula espinhal. Aditivamente viu-se que em casos de alodinia ao calor, a administração de precursores do NO, como a L-arginina, revertem a neuropatia, assim como análogos permeáveis de cGMP, como o 8-bromo-cGMP, atenuaram a sensibilização por vincristina. O uso de inibidores da nNOS e inibidores permeáveis de ciclase de guanilil (enzima que produz cGMP) anularam os efeitos da L-arginina previamente adicionada, sugerindo assim que o mecanismo pelo qual a vincristina causa hipersensibilidade ao calor em

camundongos está diretamente relacionado ao desequilíbrio da via de sinalização NO/cGMP (KAMEI; TAMURA; SAITOH, 2005).

Assim como no uso da vincristina, a oxaliplatina demonstrou alterar a via NO/cGMP. Contudo, a utilização de oxaliplatina foi associada com o aumento da produção de NO, com consequente alodinia mecânica em ratos já em fases tardias. A administração de L-NAME, inibidor não-seletivo de NOS, e 7-nitroindazol, inibidor específico de nNOS, resultaram na diminuição expressiva da neuropatia induzida por oxaliplatina. Além disso, a utilização do marcador histoquímico para NOS, NADPH diaforase, demonstrou o aumento da concentração da enzima na camada superficial do corno dorsal da medula espinhal após a administração de oxaliplatina. A intensidade foi diminuída após a utilização de Ro25-6981, inibidor específico do NR2B, subtipo de receptor NMDA, sugerindo uma interligação entre o efeito neuropático intermediado pelos receptores NMDA e pela via NO/cGMP (MIHARA et al., 2011).

5.5.2.4 Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT)

Os receptores de 5-HT_{2A} (5-HT_{2AR}) são importantes tanto na sensibilização periférica como central, pelo fato de serem expressos tanto em NAPs quanto no corno dorsal da medula espinhal (Figura 3A) (DOLY et al., 2004). Testes imuno-histoquímicos conduzidos por Thibault et al. (2008) em ratos pré-tratados com vincristina constataram que houve aumento da atividade do receptor 5-HT_{2A} no corno dorsal da medula espinhal na região lombar, assim como em neurônios do DRG, indicando assim o envolvimento do 5-HT_{2AR} no mecanismo neuropático induzido por esse antineoplásico. Complementando esse envolvimento da serotonina na indução de neuropatias, animais que não expressam 5-HT_{2AR} ou que foram tratados com antagonistas de 5-HT_{2A} apresentaram involução das dores neuropáticas. Adicionalmente, camundongos que não expressam transportador de serotonina não desenvolveram alodinia ao calor quando expostos a vincristina, assim como se recuperaram mais rapidamente de alodinia mecânica que camundongos selvagens (HANSEN et al., 2011).

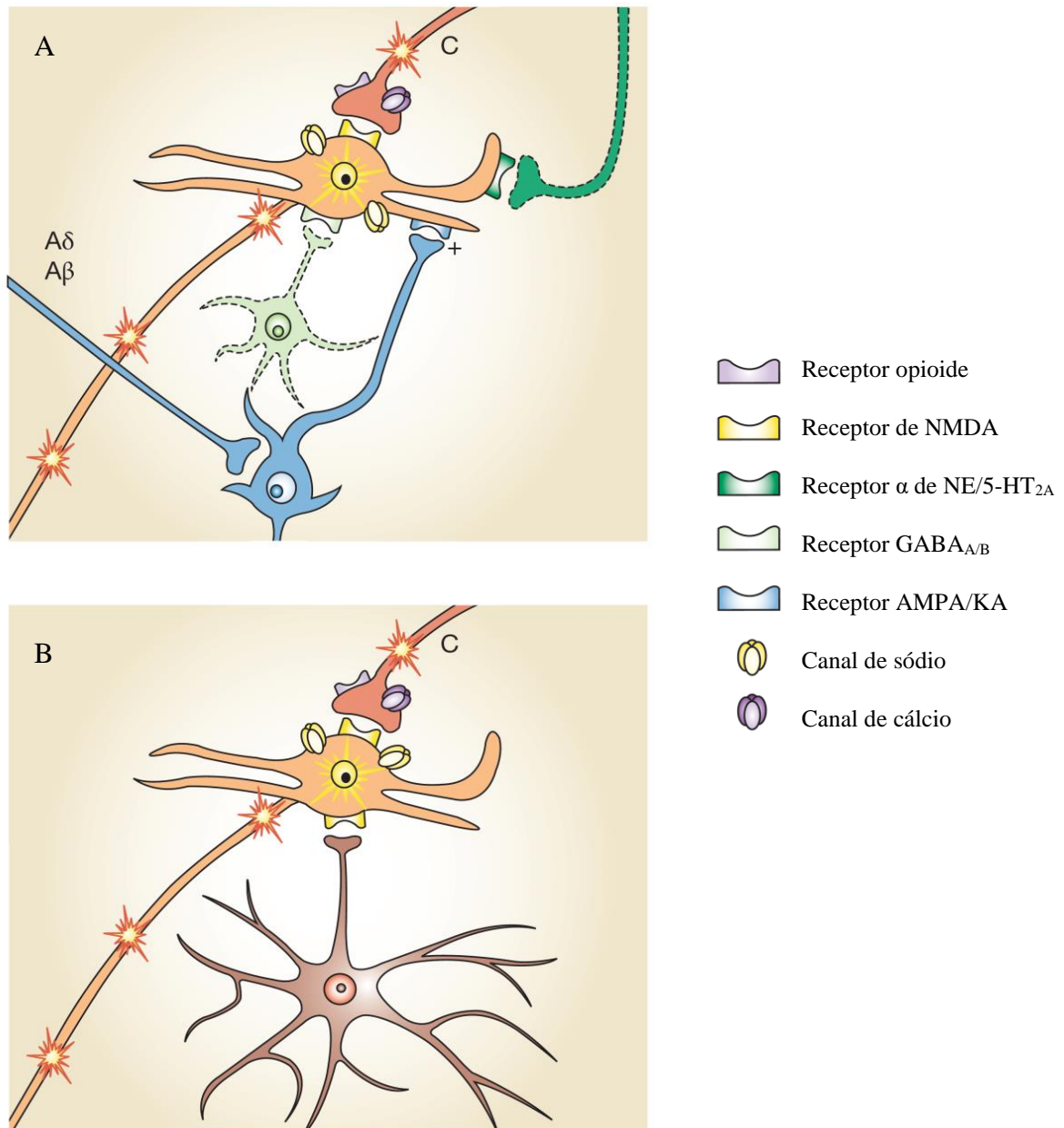
5.5.2.5 Proteína cinase C (PKC)

Em hiperalgesias mecânicas induzidas por oxaliplatina, identificou-se que há o crescimento da expressão da isoforma γ da PKC e também o aumento da fosforilação de γ

e ϵ PKC no tálamo e na região periaquedutal. Deparando-se com essa descoberta, testes confirmatórios foram conduzidos. Ao administrar callostina C, inibidor de PKC na região supra-espinal, percebeu-se que as dores causadas por neuropatia mecânica induzida por oxaliplatina foram reduzidas (NORCINI et al., 2009). A teoria tem como suporte o uso de hipericina, também inibidor de PKC γ e ϵ , que é eficaz na diminuição das dores neuropáticas (GALEOTTI et al., 2010).

5.5.2.6 Micróglia

Células não-neuronais presente no SNC, as células da glia ou micróglia (Figuras 1 e 3B) também podem contribuir com a promoção de dores neuropáticas. Como estímulo causado por dano neuronal no SNP, células da glia iniciam uma liberação anômala de citocinas pró-inflamatórias e glutamato, estimulando assim a excitação neuronal (Figura 3B) (WIESELER-FRANK; MAIER; WATKINS, 2005). Experimentos que utilizaram inibidores das células da glia, como propentofilina e minociclina mostraram que houve a diminuição de dores neuropáticas induzidas tanto por vincristina quanto por paclitaxel, reforçando assim que a micróglia está de fato envolvida em um dos mecanismos das NPIA (CATA et al., 2006; SWEITZER; PAHL; DELEO, 2006).

Figura 3- Mecanismo de sensibilização central em dor neuropática.

A – Ativação ectópica de fibras C induz a mudanças secundárias no processamento da informação no SNC, levando a excitabilidade exacerbada na medula espinhal (sensibilização central dos neurônios de ampla faixa dinâmica, ilustrado pelas marcações em estrela no neurônio laranja). Como consequência, estímulos conduzidos pelas fibras mecanoreceptoras A (toque leve ou estímulo de picada, conduzidos pelo neurônio em azul) passam a ser interpretados como sinais de dor, por exemplo, alodinia mecânica dinâmica. O sinal ‘+’ indica o aumento de sinapses intermediadas por receptores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasolpropiónico e cainato (AMPA/KA). Outras estruturas pré-sinápticas (canais de Ca^{2+} e receptores opioides) e pós-sinápticas (receptores de glutamato, de norepinefrina (NE), de serotonina (5-HT), de GABA e canais de sódio) estão envolvidas na sensibilização do SNC. Com o dano neuronal, interneurônios inibitórios e sistemas de controle modulatório descendentes (neurônios verdes) se tornam inutilizados; consequentemente, não haverá inibição apropriada, facilitando assim a ativação de neurônios do corno dorsal da medula espinhal e potencializando a sensibilização central. **B** – Danos em nervos periféricos induzem a ativação de células da glia (células não neurológicas), também presente na medula espinhal, o que também potencializa a excitabilidade exacerbada de neurônios de ampla faixa dinâmica devido à liberação de citocinas e aumento das concentrações de glutamato, 5-HT, GABA, NE.

Fonte: Adaptado de BARON, 2006.

6 TRATAMENTO

É notório que neuropatias em geral, incluindo as causadas por câncer ou antineoplásicos, possuem pouco ou nenhum tratamento disponível para que evitem que elas sejam iniciadas ou que promovam a reversão do quadro, dependendo da região em que o dano neuronal se instalou. A maioria dos tratamentos disponíveis na atualidade são paliativos, visando o combate a dor causada pela ação desregulada dos nociceptores atingidos e pela tentativa de reabilitar os pacientes das consequências decorrentes das dores constantes.

O padrão de tratamento que é amplamente usado nos hospitais de tratamento de neoplasias continua sendo a escada analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS) (MERCADANTE; FULFARO, 2005)

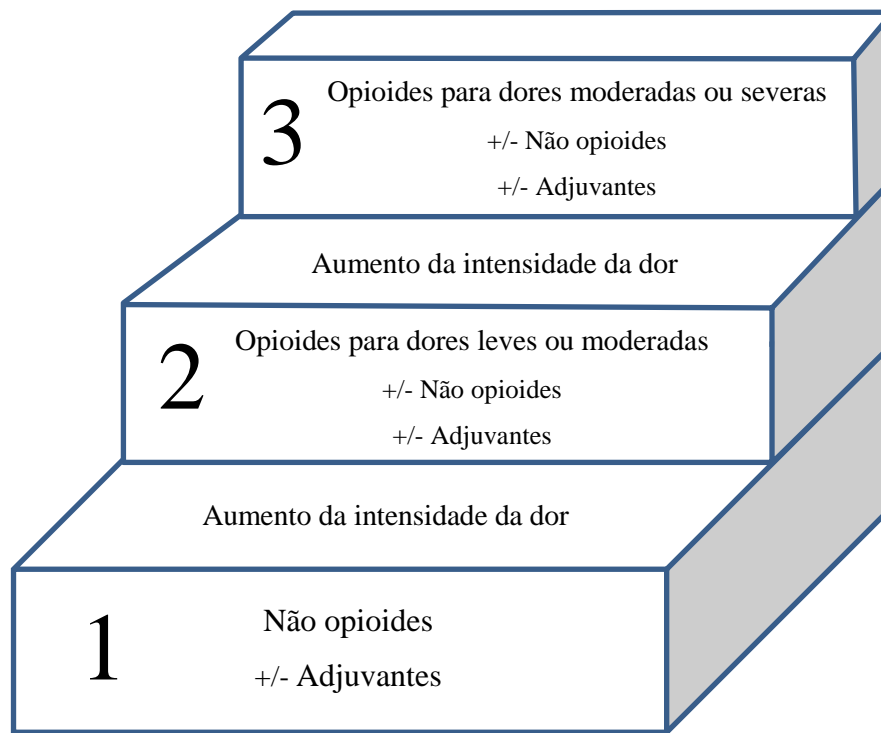
6.1 Escada Analgésica para Neuropatia em Câncer da OMS

Segundo a OMS, o tratamento da dor neuropática deve se iniciar de forma gradual, seguindo o seguinte protocolo desenvolvido pela própria organização. Faz-se exceção no caso de dores agudas e intensas nas quais o uso de anestésicos é capaz de intervir de forma imediata e eficaz. O protocolo, que é conhecido no setor hospitalar como escala analgésica da dor da OMS, é baseado em três passos principais, em um escalonamento progressivo de analgésico (Figura 4). A escala é organizada em uma sequência crescente, tendo como parâmetro a potência, iniciando a partir de analgésicos não opioides e progredindo para os opioides, quando a dor for moderada ou intensa (WHO, 1996; MERCADANTE, 1999).

A necessidade de mudança de um estágio para o seguinte é desencadeada geralmente pelo fato de os medicamentos utilizados para analgesia não serem eficientes, dado ao aumento da dor por progressão da doença. Portanto, seguir a abordagem de tratamento proposta é de suma importância, pois o tratamento inadequado pode ameaçar a eficácia da analgesia, aumentando consequentemente a dor e o paciente passa a ser equivocadamente diagnosticado como portador de “dor intratável”. Sendo assim, é importante deixar claro que as bases farmacológicas do tratamento devem ser respeitadas. Para isso, leva-se em consideração a terapêutica da analgesia, que incluam, preferencialmente, drogas administradas pela via oral, em horários pré-determinados, obedecendo-se à farmacocinética das drogas, doses individualizadas baseadas na idade,

peso, estado físico, condições clínicas, doenças de base que possam alterar a eliminação das mesmas, além de eventos adversos que possam apresentar. (OLIVEIRA; TORRES, 2003).

Figura 4- Representação da escada analgésica da dor da OMS



Fonte: Adaptado de WHO, 1996.

6.1.1 Estágio 1

O estágio inicial compreende a terapia com analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), medicamentos das mais diversas estruturas químicas, que são eficazes contra dores de baixa e média intensidade (WHO, 1996). São classificados em inibidores de ciclooxigenase do tipo 1 (COX-1) e tipo 2 (COX-2), tendo assim diferentes vias de atuação, diferente farmacocinética, potencial analgésico e anti-inflamatório (GUTSTEIN; AKIL, 2006).

Os AINES são efetivos no tratamento de diferentes síndromes de dor, nas quais metástases ósseas estão incluídas (OLIVEIRA; TORRES, 2003) e também dores somáticas e viscerais, embora que, para essas últimas, de acordo com Schug et al. (1992), haja a necessidade de aumento das doses de opioides após uma semana de tratamento. Contudo,

há um limite do uso de AINES para tratamento de neuropatias, pois são observados nessa classe de analgésicos efeitos máximos e eventos adversos frequentes, que incluem eventos adversos gastrintestinais, cardiovasculares e renais, colocando uma barreira no uso destes medicamentos em altas doses e isoladamente. Adicionalmente, os tratamentos contra dor neuropática em pacientes com câncer não são de curto prazo, acompanham sempre a necessidade do paciente, o que consequentemente potencializa as chances do aparecimento de eventos adversos e da diminuição da eficácia dos AINES, sendo assim recomendada atenção especial quando houver necessidade do uso de medicamentos dessa classe em longo prazo (ANTMAN et al., 2007; AGS, 2009). Os AINES são suspensos devido aos eventos adversos em uma minoria de casos. Ainda assim, são utilizados em combinação com outros analgésicos e anestésicos nos estágios seguintes da Escada de Tratamento de Dor Neuropática da OMS (OLIVEIRA; TORRES, 2003).

Fatores de risco como envelhecimento, doença renal, gastrintestinal, hipovolemia e o uso concomitante de drogas como corticosteroides podem exacerbar os efeitos tóxicos dos AINES citados acima (MERCADANTE, 1999; TEIXEIRA; FIGUEIRÓ, 2001). Como uso profilático contra os eventos adversos dos AINES, são usados antiácidos, inibidores da bomba de prótons e antagonistas H_2 , que não evitam, mas reduzem o risco das complicações, sendo usados frequentemente (OLIVEIRA; TORRES, 2003).

6.1.2 Estágio 2

O passo seguinte, de acordo com a OMS (2016), é iniciado caso não haja eficácia no tratamento da neuropatia, migrando para o estágio de dor moderada. Nesse estágio é preconizado o uso de opioides fracos que sejam eficientes contra dores leves ou moderadas (codeína, propoxifeno, tramadol), com a possibilidade do uso de adjuvantes para contrapor os eventos adversos das drogas em uso.

6.1.2.1 Codeína

Como análogo da morfina, é um agonista fraco de receptores opioides μ quando ainda na forma não metabolizada. A sua biodisponibilidade é 60% por via oral, contrastando com a baixa biodisponibilidade da morfina. Ao chegar ao fígado, é metabolizado e uma pequena fração é transformada em morfina pela enzima Citocromo P

2D6 (CYP2D6), sendo essa transformação a maior responsável pelo efeito analgésico da codeína (GUTSTEIN; AKIL, 2006).

De acordo com Zech et al. (1995), a codeína é utilizada de modo frequente, pois não apresenta efeito máximo tão baixo quanto os AINES, apesar de ser constipante e também causar êmese à medida que a dose é aumentada. Adjuvantes podem ser utilizados para evitar eventos adversos, por exemplo, fluoxetina e cimetidina, que bloqueiam a sua conversão em morfina. No entanto, o efeito analgésico da codeína também é comprometido.

6.1.2.2 Tramadol

É um análogo sintético da codeína, considerado um agonista fraco dos receptores opioides do tipo μ pelo fato de sua molécula ter afinidade pelo receptor 6000 vezes menor que a molécula da morfina. É tão efetivo quanto a morfina e a codeína quando utilizado para dores de baixa ou média intensidade. Já para dores severas, não é considerado uma escolha adequada por não ser tão efetivo (GUTSTEIN; AKIL, 2006). Contudo, o metabólito O-desmetilado pode ser de duas a quatro vezes mais potente que o tramadol inalterado, com capacidade analgésica semelhante às drogas análogas.

Diferentemente das drogas análogas, o tramadol é uma droga que se apresenta como uma mistura racêmica. Sua biodisponibilidade em doses orais chega a 68%, enquanto é total (100%) pela via intramuscular. Seu enantiômero (+) além de se ligar ao receptor opioide do tipo μ , é um inibidor da receptação da serotonina, enquanto seu enantiômero (–) é inibidor da receptação da noradrenalina e modulador positivo dos receptores α_2 adrenérgico. Com isso, a mistura racêmica é mais efetiva no combate a dor que qualquer dos enantiômeros isolados (LEWIS; HAN, 1997).

Em maior escala que a codeína, o tramadol tem sido preconizado no tratamento de dores neuropáticas consideradas leves ou moderadas. Em comparação com codeína e morfina, possui menor efeito constipante, mas pode causar náuseas, vômitos, sudorese e tonturas, sendo que, em altas doses, pode ser convulsivante, principalmente em pacientes com predisposição (DUTHIE, 1998).

6.1.3 Estágio 3

Sendo o último estágio da escala programática de tratamento desenvolvido pela OMS, consiste na administração de opioides de grande potência. O medicamento de primeira escolha no protocolo da OMS é a morfina, também sendo o mais utilizado em hospitais em pacientes que já se encontram geralmente em estágio avançado de câncer e desenvolveram dores graves (WHO, 1996).

De acordo com o estudo conduzido por Zech et al. (1995), o protocolo do estágio 2 foi utilizado em uma média de 31% dos pacientes e o estágio 3 foi aplicado em média de 49% dos pacientes com neuropatia. Assim como no estágio 2, a OMS também aconselha que no estágio 3 do tratamento da dor sejam utilizados medicamentos co-analgésicos e adjuvantes, maximizando assim as chances de sucesso terapêutico do tratamento.

6.1.3.1 Morfina

A morfina, um dos mais potentes agonistas do receptor opioide do tipo μ , é inibidor dos sinais de dor por promover a diminuição da excitabilidade de neurônios nociceptivos (Figura 3). A biodisponibilidade da morfina pela via oral é baixa devido à intensa biotransformação decorrente da primeira passagem pelo fígado, sendo disponível apenas cerca de 25% da morfina administrada pela via oral (GUTSTEIN; AKIL, 2006).

Não apresenta dose-teto, sendo o limite de dose aquele que proporcionar alívio da dor, limitado pelos eventos adversos incontroláveis ou intoleráveis. A dose média fica entre 10 e 15 mg por via oral cada 4 horas (BOISVERT; COHEN, 1995). A dose máxima mais comumente empregada pela via oral tem sido mor de 30 mg cada 4 horas, o que significa 180 mg ao dia, doses consideradas baixas. O uso da morfina associada aos AINES justifica seu emprego em baixas doses. Se o tratamento for empregado de forma correta, o aumento da dose é, na maioria das vezes, desnecessário, não ocorrendo assim em número significativo de pacientes. Entretanto, há casos que necessitam de reajuste de doses, dependendo da progressão da doença, que determina aumento da dor, do mecanismo de dor e de respostas individuais.

O principal limitante do uso de morfina são os eventos adversos, sendo os mais comuns a anorexia, constipação, vômitos e boca seca. Alucinações e estados de confusão mental podem ocorrer (GUTSTEIN; AKIL, 2006). Estes sintomas devem ser tratados

profilaticamente desde a primeira prescrição da morfina. Caso haja acentuado aumento na dose de morfina, pode haver rotação entre os opioides disponíveis como a metadona e a oxicodona. A fentanila, por via transdérmica, venosa ou subcutânea, pode ser empregada e estas vias constituem novos passos a serem dados quando o tratamento pela via oral não for satisfatório (OLIVEIRA; TORRES, 2003).

6.1.4 Medicamentos co-analgésicos e adjuvantes

Os medicamentos adjuvantes são utilizados com o objetivo de contrapor os eventos adversos dos analgésicos empregados, desde os AINES até a morfina. Os mais comuns são: antiácidos, ansiolíticos, antagonistas do receptor da histamina do tipo 2, hipnóticos, laxativos e neurolépticos, sendo esses últimos usados como adjuvantes da morfina, atuando como anti-emético e anti-alucinógeno. Já os co-analgésicos, como o próprio nome sugere, são utilizados como auxiliares no combate a dor, principalmente com o objetivo de diminuir a dose de medicamentos como a morfina, que em doses altas tem maior probabilidade de gerar eventos adversos. Os mais empregados são os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), em baixas doses, indicados para a depressão; os anticonvulsivantes (clonazepam, carbamazepina e gabapentina), para as dores neuropáticas; os corticosteroides (dexametasona), para as compressões de plexos, nervos e quando há aumento da pressão intracraniana (OLIVEIRA; TORRES, 2003).

6.1.4.1 Clonazepam

Da classe dos benzodiazepínicos, o clonazepam é utilizado primariamente como ansiolítico/sedativo, e assim como diazepam, também possui efeito antiepiléptico. O mecanismo de ação se dá pela modulação alostérica do receptor GABA_A, que, quando ligado ao seu agonista, o ácido γ -aminobutírico (GABA), tem a frequência de abertura do canal de cloreto (Cl⁻) aumentada pelo clonazepam, mas sem mudança no tempo de abertura desse canal. É, portanto, considerado um medicamento potencializador do efeito inibidor sináptico de GABA (DAVIES, 1995). O clonazepam atua especificamente sobre os receptores GABA_A dos neurônios reticulares talâmicos (GOLAN et al., 2009), o que o torna importante na diminuição da hiperexcitabilidade de neurônios do SNC sensibilizados na neuropatia.

6.1.4.2 Carbamazepina

Com mais de 50 anos no mercado, é um dos fármacos que é mais frequentemente utilizado para crises epiléticas (GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009), atuando ao ligar-se a canais Na_v , com consequente diminuição das correntes de Na^+ , limitando, assim, a ativação repetitiva de alta frequência (Figura 3). De modo semelhante à codeína e tramadol, um de seus metabólitos, a 10,11-epoxycarbamazepina, também é ativo, sendo assim importante para a eficácia terapêutica (MCLEAN; MACDONALD, 1986).

Estudos do início da década de 2000 já sugeriam que a aplicação de oxaliplatina em neurônios DRG aumentava a corrente de Na^+ , sendo assim antagonizadas com o uso de carbamazepina (ADELSBERGER et al., 2000). Então seu análogo, oxycarbamazepina também mostrou efeito satisfatório na profilaxia de efeitos temporário em casos de neuropatia, sendo amplamente utilizado em casos de neuropatia induzida por compostos platínicos (ARGYRIOU et al., 2006).

A carbamazepina ainda possui o poder de indução de diferentes subfamílias do citocromo P450, levando assim a interação medicamentosa com antiepiléticos, como a lacosamida, o fenobarbital, a fenitoína, e outros fármacos que também são metabolizados por essas enzimas hepáticas (TATEISHI et al., 1999).

6.1.4.3 Gabapentina

Assim como os citados acima, é um medicamento direcionado para o tratamento de epilepsias (MORRELL et al., 2000). Sua estrutura é semelhante a do GABA, de natureza lipofílica, sendo assim capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (GOA; SORKIN, 1993). A gabapentina atua se ligando à subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais Ca_v dos tipos 1 e 2, com diminuição da corrente iônica, resultando redução da liberação de vesículas contendo neurotransmissores de terminações excitatórias, mas os detalhes permanecem incertos (GEE et al., 1996).

6.2 Análise do Tratamento

De acordo com a análise realizada por Zech et al. (1995), para que o tratamento seja bem-sucedido, o uso sistemático e bem estruturado dos medicamentos é considerado

prioridade, pois caso haja qualquer desequilíbrio, os sintomas da dor neuropática e eventos adversos dos analgésicos podem inviabilizar o tratamento por gerar desconforto significativo ao paciente. O uso racional dos medicamentos de acordo com a escada analgésica da OMS proporciona uma terapia eficiente da dor por um período prolongado à grande parte dos pacientes, inclusive dos que se encontram em estágios avançado de câncer, tanto para pacientes que apresentam ou não dores neuropáticas.

Contudo, mesmo seguindo os parâmetros determinados pela OMS, um número significativo de pacientes ainda apresentou dores persistentes, e na tentativa consequente de aliviar essas dores, desenvolveram eventos adversos indesejáveis. Como descrito por Zech et al. (1995), 12% dos pacientes continuaram sentindo dores, mesmo sendo submetidos aos estágios de tratamento da OMS. É considerado um grande número de indivíduos, principalmente se os milhões de casos apresentados por ano no mundo forem levados em consideração. Os pacientes que mais se enquadram nessa porcentagem seriam os que desenvolveram metástase óssea e os que apresentaram dores de origem neuropática (ZECH et al., 1995).

6.3 Perspectivas de tratamentos

A NPJA é um problema que tem se tornado cada vez mais frequente, ganhando grande importância nas últimas duas décadas, pois também houve o aumento da sobrevivência de pacientes com câncer (GRISOLD; CAVALETTI; WINDEBANK, 2012).

Atualmente, os tratamentos não medicamentosos têm ganhado importância, como por exemplo, acupuntura, fisioterapia e exercícios físicos organizados com treinos sistemáticos, todos com o intuito de se compensar o déficit sensorial decorrente da neuropatia (WINDEBANK; GRISOLD, 2008; STUBBLEFIELD, 2011).

Por fim, se é defendido que os medicamentos utilizados como adjuvantes no tratamento de neuropatia sejam considerados como principais no planejamento da terapia, já que seus sítios-alvo tem se mostrado como primordiais na indução de NPJA. No quadro 2, como sugerido por Baron (2006), estão listados medicamentos já utilizados e outros sugeridos no tratamento de NPJA, relacionando assim cada medicamento com os mecanismos desvendados e seus sintomas consequentes.

Quadro 2- Modelo de relação do mecanismo de dor neuropática e sintomas com possíveis alvos para intervenção terapêutica.

Processos neuronais (Mecanismos)	Sintomas	Alvos	Compostos Disponíveis
Hiperexcitabilidade de nociceptores periféricos			
Geração de impulsos ectópicos, oscilações em DRG	Dor espontânea (disparos)	Canais de sódio	Lidocaína, Carbamazepina, Oxcarbamazepina, ADTC
Sensibilização de nociceptores periféricos			
Inflamação de nervos com liberação de citocinas	Dor espontânea (contínua)	Citocinas	Antagonistas de TNF- α e AINES
Diminuição do limiar de excitação para o calor	Alodinia ao calor	Receptores TRPV-1	Capsaicina
Diminuição do limiar de excitação ao frio	Alodinia ao frio	Receptores TRPM-8	Mentol
Diminuição do limiar de excitação à estímulos mecânicos	Alodinia mecânica estática	CISA	
Diminuição do limiar de excitação à noradrenalina	Dor sustentada simpaticamente	Receptores α -adrenérgicos	Fentolamina, bloqueadores simpáticos, ADTC

ADTC: antidepressivo tricíclico; CISA: canal de íons sensível a ácido; TNF- α : fator de necrose tumoral α .

Quadro 2- Modelo de relação do mecanismo de dor neuropática e sintomas com possíveis alvos para intervenção terapêutica

(conclusão)

Processos neuronais (Mecanismos)	Sintomas	Alvos	Compostos Disponíveis
Hipersensibilização do corno da raiz dorsal do SNC			
Transmissão sináptica aumentada induzida por estímulo contínuo de fibras C.	Alodinia mecânica dinâmica	Alterações pré-sinápticas: canais de cálcio ($\alpha_2\delta$) e receptores μ	Gabapentina e pregabalina; opioides.
	Hiperalgesia mecânica pontual	Alterações pós-sinápticas: Receptores NMDA, NK1, canais de sódio, cascatas intracelulares	Cetamina; Carbamazepina; Moduladores de MAPK
Diminuição da atividade de interneurônios inibitórios.	Dor espontânea (contínua)	GABA _B receptores μ	Baclofeno Opioides ex: codeína
Modificações na modulação descendente supraespinal		Receptores α_2 Recaptadores de 5-HT	Clonidina, ADTC, duloxetina

ADTC: antidepressivo tricíclico; CISA: canal de íons sensível a ácido; TNF- α : fator de necrose tumoral α .

Fonte: Adaptado de BARON (2006).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dor neuropática tem se mostrado, de fato, um grande obstáculo na manutenção da qualidade de vida de pacientes que se submetem ao tratamento contra o câncer, não só gerando um impacto durante, mas também após o fim do tratamento. Além disso, o impacto abrange as famílias envolvidas e, economicamente, a sociedade na qual o indivíduo está inserido.

Tendo em vista que ainda é um desafio tratar não só NPIA, mas neuropatias em geral pela falta de medicamentos desenvolvidos especificamente para a etiologia ou algum tipo de profilaxia que diminua a incidência de NPIA, as principais aspirações da comunidade científica é o desenvolvimento de medicamentos que sejam direcionados às mudanças moleculares e não somente no combate aos sintomas. Também se faz necessário lançar mão de novas táticas de terapia, como as não medicamentosas, que tem se mostrado eficientes na recuperação da qualidade de vida de paciente afligidos com neuropatias.

Do mesmo modo, espera-se que, nos casos de NPIA, os medicamentos antineoplásicos desenvolvidos futuramente sejam mais específicos para células cancerígenas e que gradativamente tenham menos efeitos neurotóxicos.

REFERÊNCIAS

- ADELSBERGER, H.; QUASTHOFF, S.; GROSSKREUTZ, J.; LEPIER, A.; ECKEL, F.; LERSCH, C. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na⁺ channel kinetics on rat sensory neurons. **European Journal of Pharmacology**, v. 406, n. 1, p. 25-32, 2000.
- ALESSANDRI-HABER, N.; DINA, O. A.; JOSEPH, E. K.; REICHLING, D. B.; LEVINE, J. D. Interaction of transient receptor potential vanilloid 4, integrin, and SRC tyrosine kinase in mechanical hyperalgesia. **The Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 5, p. 1046-1057, 2008.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Bula eletrônica da talidomida, 2012. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/bula_talidomida.pdf> Acesso em 12 de maio 05 de 2016
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY PANEL. Pharmacological management of persistent pain in older persons. **Pain Medicine**, v. 10, n. 6, p. 1062-1083, 2009.
- AMIR, R.; LIU, C. N.; KOCSIS, J. D.; DEVOR, M. Oscillatory mechanism in primary sensory neurones. **Brain**, v. 125, n. 2, p. 421-435, 2002.
- ANAND, U.; OTTO, W. R.; ANAND, P. Sensitization of capsaicin and icilin responses in oxaliplatin treated adult rat DRG neurons. **Molecular Pain**, v. 6, n. 1, p. 1, 2010.
- ANTMAN, E. M.; BENNETT, J. S.; DAUGHERTY, A.; FURBERG, C.; ROBERTS, H.; TAUBERT, K. A. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 115, n. 12, p. 1634-1642, 2007.
- ARGYRIOU, A.; CHRONI, E.; POLYCHRONOPOULOS, P.; ICONOMOU, G.; KOUTRAS, A.; MAKATSORIS, T.; GEROLYMOS, M.; GOURZIS, P.; ASSIMAKOPOULOS, K.; KALOFONOS, H. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. **Neurology**, v. 67, n. 12, p. 2253-2255, 2006.
- BARON, R. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? **Muscle Nerve**, v. 22, p. 678-695, 1999.
- BARON, R. Capsaicin and nociception: from basic mechanisms to novel drugs. **The Lancet**, v. 356, n. 9232, p. 785-787, 2000.
- _____. Mechanisms of Disease: neuropathic pain - a clinical perspective. **Nature Clinical Practice Neurology**, v. 2, n. 2, p. 95-106, 2006.
- BENICZKY, S.; TAJTI, J.; VARGA, E. T.; VECSEI, L. Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. **Journal of Neural Transmission**, v. 112, n. 6, p. 735-749, 2005.
- BENNETT, M. I.; SMITH, B. H.; TORRANCE, N.; LEE, A. J. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. **Pain**, v. 122, n. 3, p. 289-294, 2006.

BOEHMERLE, W.; ZHANG, K.; SIVULA, M.; HEIDRICH, F. M.; LEE, Y.; JORDT, S.-E.; EHRLICH, B. E. Chronic exposure to paclitaxel diminishes phosphoinositide signaling by calpain-mediated neuronal calcium sensor-1 degradation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 26, p. 11103-11108, 2007.

BOISVERT, M.; COHEN, S. R. Opioid use in advanced malignant disease: why do different centers use vastly different doses? A plea for standardized reporting. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 10, n. 8, p. 632-638, 1995.

BOUHASSIRA, D.; LANTÉRI-MINET, M.; ATTAL, N.; LAURENT, B.; TOUBOUL, C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. **Pain**, v. 136, n. 3, p. 380-387, 2008.

BREDESON, J.-D.; KYM, P. R.; SZALLASI, A. Targeting TRP channels for pain relief. **European Journal of Pharmacology**, v. 716, n. 1, p. 61-76, 2013.

BROYL, A.; CORTHALS, S. L.; JONGEN, J. L.; VAN DER HOLT, B.; KUIPER, R.; DE KNEGT, Y.; VAN DUIN, M.; EL JARARI, L.; BERTSCH, U.; LOKHORST, H. M. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. **The Lancet Oncology**, v. 11, n. 11, p. 1057-1065, 2010.

CAO, E.; CORDERO-MORALES, J. F.; LIU, B.; QIN, F.; JULIUS, D. TRPV1 channels are intrinsically heat sensitive and negatively regulated by phosphoinositide lipids. **Neuron**, v. 77, n. 4, p. 667-679, 2013.

CAROZZI, V. A.; CHIORAZZI, A.; CANTA, A.; LAPIDUS, R. G.; SLUSHER, B. S.; WOZNIAK, K. M.; CVALETTI, G. Glutamate carboxypeptidase inhibition reduces the severity of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in rat. **Neurotoxicity Research**, v. 17, n. 4, p. 380-391, 2010.

CATA, J.; WENG, H.; LEE, B.; REUBEN, J.; DOUGHERTY, P. Clinical and experimental findings in humans and animals with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Minerva Anestesiologica**, v. 72, n. 3, p. 151, 2006.

CATERINA, M. J.; LEFFLER, A.; MALMBERG, A.; MARTIN, W.; TRAFTON, J.; PETERSEN-ZEITZ, K.; KOLTZENBURG, M.; BASBAUM, A.; JULIUS, D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. **Science**, v. 288, n. 5464, p. 306-313, 2000.

CAVALETTI, G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): what we need and what we know. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 19, n. 2, p. 66-76, 2014.

CAVALETTI, G.; CORNBATH, D.; MERKIES, I.; POSTMA, T.; ROSSI, E.; FRIGENI, B.; ALBERTI, P.; BRUNA, J.; VELASCO, R.; ARGYRIOU, A. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. **Annals of Oncology**, p.329, 2012.

CAVALETTI, G.; GILARDINI, A.; CANTA, A.; RIGAMONTI, L.; RODRIGUEZ-MENENDEZ, V.; CERESA, C.; MARMIROLI, P.; BOSSI, M.; OGGIONI, N.; D'INCALCI, M. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: a neurophysiological and pathological study in the rat. **Experimental Neurology**, v. 204, n. 1, p. 317-325, 2007.

- CAVALETTI, G.; TREDICI, G.; MARMIROLI, P.; PETRUCCIOLI, M.; BARAJON, I.; FABBRICA, D. Morphometric study of the sensory neuron and peripheral nerve changes induced by chronic cisplatin (DDP) administration in rats. **Acta Neuropathologica**, v. 84, n. 4, p. 364-371, 1992.
- CORDON, F. C. O.; LEMONICA, L. Síndrome dolorosa complexa regional: epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, testes diagnósticos e propostas terapêuticas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 5, p. 618-627, 2002.
- CHON, H. J.; RHA, S. Y.; IM, C. K.; KIM, C.; HONG, M. H.; KIM, H. R.; AN, J. R.; NOH, S. H.; CHUNG, H. C.; JEUNG, H.-C. Docetaxel versus paclitaxel combined with 5-FU and leucovorin in advanced gastric cancer: combined analysis of two phase II trials. **Cancer Research and Treatment**, v. 41, n. 4, p. 196-204, 2009.
- CHUNG, J. M. The role of reactive oxygen species (ROS) in persistent pain. **Molecular Interventions**, v. 4, n. 5, p. 248, 2004.
- CUMMINS, T. R.; HOWE, J. R.; WAXMAN, S. G. Slow closed-state inactivation: a novel mechanism underlying ramp currents in cells expressing the hNE/PN1 sodium channel. **The Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 23, p. 9607-9619, 1998.
- DAVIES, J. A. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. **Seizure**, v. 4, n. 4, p. 267-271, 1995.
- DAVIS, J. B.; GRAY, J.; GUNTHER, M. J.; HATCHER, J. P.; DAVEY, P. T.; OVEREND, P.; HARRIES, M. H.; LATCHAM, J.; CLAPHAM, C.; ATKINSON, K. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. **Nature**, v. 405, n. 6783, p. 183-187, 2000.
- DENLINGER, C. S.; BARSEVICK, A. M. The challenges of colorectal cancer survivorship. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 7, n. 8, p. 883-894, 2009.
- DESCOEUR, J.; PEREIRA, V.; PIZZOCCARO, A.; FRANCOIS, A.; LING, B.; MAFFRE, V.; COUETTE, B.; BUSSEROLLES, J.; COURTEIX, C.; NOEL, J. Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodelling of ion channel expression in nociceptors. **EMBO Molecular Medicine**, v. 3, n. 5, p. 266-278, 2011.
- DIB-HAJJ, S.; RUSH, A.; CUMMINS, T.; HISAMA, F.; NOVELLA, S.; TYRRELL, L.; MARSHALL, L.; WAXMAN, S. Gain-of-function mutation in Nav1. 7 in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons. **Brain**, v. 128, n. 8, p. 1847-1854, 2005.
- DJOUHRI, L.; NEWTON, R.; LEVINSON, S. R.; BERRY, C. M.; CARRUTHERS, B.; LAWSON, S. N. Sensory and electrophysiological properties of guinea-pig sensory neurones expressing Nav 1.7 (PN1) Na⁺ channel α subunit protein. **The Journal of Physiology**, v. 546, n. 2, p. 565-576, 2003.
- DOLY, S.; MADEIRA, A.; FISCHER, J.; BRISORGUEIL, M. J.; DAVAL, G.; BERNARD, R.; VERGÉ, D.; CONRATH, M. The 5-HT_{2A} receptor is widely distributed in the rat spinal cord and mainly localized at the plasma membrane of postsynaptic neurons. **Journal of Comparative Neurology**, v. 472, n. 4, p. 496-511, 2004.
- DUTHIE, D. Remifentanyl and tramadol. **British Journal of Anaesthesia**, v. 81, n. 1, p. 51-57, 1998.
- EGASHIRA, N.; HIRAKAWA, S.; KAWASHIRI, T.; YANO, T.; IKESUE, H.; OISHI, R. Mexiletine reverses oxaliplatin-induced neuropathic pain in rats. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 112, n. 4, p. 473-476, 2010.

ESTACION, M.; GASSER, A.; DIB-HAJJ, S. D.; WAXMAN, S. G. A sodium channel mutation linked to epilepsy increases ramp and persistent current of Nav1.3 and induces hyperexcitability in hippocampal neurons. **Experimental Neurology**, v. 224, n. 2, p. 362-368, 2010.

FLATTERS, S. J.; BENNETT, G. J. Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy. **Pain**, v. 109, n. 1, p. 150-161, 2004.

_____. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction. **Pain**, v. 122, n. 3, p. 245-257, 2006.

FREILICH, R. J.; BALMACEDA, C.; SEIDMAN, A. D.; RUBIN, M.; DEANGELIS, L. M. Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. **Neurology**, v. 47, n. 1, p. 115-118, 1996.

FORNI, J. E.; MARTINS, M. R. I.; ROCHA, C.; FOSS, M.; DIAS, L. C.; SANTOS JUNIOR, R. D.; DETONI, M.; CUNHA, A. M. R. D.; SILVA JUNIOR, S. C. D. Perfil sociodemográfico e clínico de uma coorte de pacientes encaminhados a uma clínica de dor. **Revista Dor**, v. 13, n. 2, p. 147-51, 2012.

GALEOTTI, N.; VIVOLI, E.; BILIA, A. R.; VINCIERI, F. F.; GHELARDINI, C. St. John's Wort reduces neuropathic pain through a hypericin-mediated inhibition of the protein kinase C γ and ϵ activity. **Biochemical Pharmacology**, v. 79, n. 9, p. 1327-1336, 2010.

GAUCHAN, P.; ANDOH, T.; IKEDA, K.; FUJITA, M.; SASAKI, A.; KATO, A.; KURAISHI, Y. Mechanical Allodynia Induced by Paclitaxel, Oxaliplatin and Vincristine: Different Effectiveness of Gabapentin and Different Expression of Voltage-Dependent Calcium Channel. ALPHA. 2. DELTA.-1 Subunit. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 32, n. 4, p. 732-734, 2009.

GAUCHAN, P.; ANDOH, T.; KATO, A.; KURAISHI, Y. Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice. **Neuroscience Letters**, v. 458, n. 2, p. 93-95, 2009.

GEE, N. S.; BROWN, J. P.; DISSANAYAKE, V. U.; OFFORD, J.; THURLOW, R.; WOODRUFF, G. N. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the subunit of a calcium channel. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 10, p. 5768-5776, 1996.

GLENDENNING, J. L.; BARBACHANO, Y.; NORMAN, A. R.; DEARNALEY, D. P.; HORWICH, A.; HUDDART, R. A. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. **Cancer**, v. 116, n. 10, p. 2322-2331, 2010.

GOA, K. L.; SORKIN, E. M. Gabapentin. A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. **Drugs**, v. 46, n. 3, p. 409-27, 1993.

GREGG, R. W.; MOLEPO, J. M.; MONPETIT, V. J.; MIKAEL, N. Z.; REDMOND, D.; GADIA, M.; STEWART, D. J. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. **Journal of Clinical Oncology**, v. 10, n. 5, p. 795-803, 1992.

GRIFFIN JR, E. A.; LOWENSTEIN, D. H. Farmacologia da neurotransmissão elétrica anormal no sistema nervoso central. In: Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (Eds). **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 203-216, 2009.

GRISOLD, W.; CAVALETTI, G.; WINDEBANK, A. J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. **Neuro-Oncology**, v. 14, n. Suppl 4, p. iv45-iv54, 2012.

GROUP, T. I. C. O. N. I. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. **The Lancet**, v. 360, n. 9332, p. 505-515, 2002.

GUTSTEIN, H. B.; AKIL, H. Opioid analgesics. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics**. New York: McGraw-Hill Medical, ed. 11, p. 547-590, 2006.

HAIM, N.; BARRON, S.; ROBINSON, E. Muscle cramps associated with vincristine therapy. **Acta Oncologica**, v. 30, n. 6, p. 707-711, 1991.

HANSEN, N.; ÜÇEYLER, N.; PALM, F.; ZELENKA, M.; BIKO, L.; LESCH, K.-P.; GERLACH, M.; SOMMER, C. Serotonin transporter deficiency protects mice from mechanical allodynia and heat hyperalgesia in vincristine neuropathy. **Neuroscience Letters**, v. 495, n. 2, p. 93-97, 2011.

HERSHMAN, D. L.; WEIMER, L. H.; WANG, A.; KRANWINKEL, G.; BRAFMAN, L.; FUENTES, D.; AWAD, D.; CREW, K. D. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 125, n. 3, p. 767-774, 2011.

HILE, E. S.; FITZGERALD, G. K.; STUDENSKI, S. A. Persistent mobility disability after neurotoxic chemotherapy. **Physical Therapy**, v. 90, n. 11, p. 1649-1657, 2010.

HILKENS, P.; VERWEIJ, J.; VECHT, C. J.; STOTER, G.; VAN DEN BENT, M. Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere). **Annals of Oncology**, v. 8, n. 2, p. 187-190, 1997.

HÖKE, A. Animal models of peripheral neuropathies. **Neurotherapeutics**, v. 9, n. 2, p. 262-269, 2012.

HONG, S.; WILEY, J. W. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 1, p. 618-627, 2005.

HORVATH, P.; SZILVASSY, J.; NEMETH, J.; PEITL, B.; SZILASI, M.; SZILVASSY, Z. Decreased sensory neuropeptide release in isolated bronchi of rats with cisplatin-induced neuropathy. **European Journal of Pharmacology**, v. 507, n. 1, p. 247-252, 2005.

JAGGI, A. S.; SINGH, N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. **Toxicology**, v. 291, n. 1-3, p. 1-9, 2012.

JAMIESON, S.; LIU, J.; CONNOR, B.; DRAGUNOW, M.; MCKEAGE, M. Nucleolar enlargement, nuclear eccentricity and altered cell body immunostaining characteristics of large-sized sensory neurons following treatment of rats with paclitaxel. **Neurotoxicology**, v. 28, n. 6, p. 1092-1098, 2007.

JANIG, W.; BARON, R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? **Lancet Neurology**, v. 2, p. 687-697, 2003.

JOSEPH, E. K.; CHEN, X.; BOGEN, O.; LEVINE, J. D. Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxidative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 5, p. 463-472, 2008.

JOSEPH, E. K.; LEVINE, J. D. Caspase signalling in neuropathic and inflammatory pain in the rat. **European Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 11, p. 2896-2902, 2004.

KAGIAVA, A.; TSINGOTJIDOU, A.; EMMANOUILIDES, C.; THEOPHILIDIS, G. The effects of oxaliplatin, an anticancer drug, on potassium channels of the peripheral myelinated nerve fibres of the adult rat. **Neurotoxicology**, v. 29, n. 6, p. 1100-1106, 2008.

KAMEI, J.; TAMURA, N.; SAITOH, A. Possible involvement of the spinal nitric oxide/cGMP pathway in vincristine-induced painful neuropathy in mice. **Pain**, v. 117, n. 1, p. 112-120, 2005.

KAUR, G.; JAGGI, A. S.; SINGH, N. Exploring the potential effect of Ocimum sanctum in vincristine-induced neuropathic pain in rats. **Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury**, v. 5, n. 1, p. 3, 2010.

KIDD, J. F.; PILKINGTON, M. F.; SCHELL, M. J.; FOGARTY, K. E.; SKEPPER, J. N.; TAYLOR, C. W.; THORN, P. Paclitaxel affects cytosolic calcium signals by opening the mitochondrial permeability transition pore. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 8, p. 6504-6510, 2002.

KIM, H. K.; ZHANG, Y. P.; GWAK, Y. S.; ABDI, S. Phenyl N-tert-butyl nitron, a free radical scavenger, reduces mechanical allodynia in chemotherapy-induced neuropathic pain in rats. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 112, n. 2, p. 432-439, 2010.

KRAYCHETE, D. C.; SAKATA, R. K. Neuropatias periféricas dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 5, p. 641-658, 2011.

KUNORI, S.; MATSUMURA, S.; OKUDA-ASHITAKA, E.; KATANO, T.; AUDOLY, L. P.; URADE, Y.; ITO, S. A novel role of prostaglandin E2 in neuropathic pain. **Glia**, v. 59, n. 2, p. 208-218, 2011.

LAI, J. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 13, p. 291-297, 2003.

LANDOWSKI, T. H.; MEGLI, C. J.; NULLMEYER, K. D.; LYNCH, R. M.; DORR, R. T. Mitochondrial-mediated dysregulation of Ca²⁺ is a critical determinant of Velcade (PS-341/bortezomib) cytotoxicity in myeloma cell lines. **Cancer Research**, v. 65, n. 9, p. 3828-3836, 2005.

LEDEBOER, A.; JEKICH, B. M.; SLOANE, E. M.; MAHONEY, J. H.; LANGER, S. J.; MILLIGAN, E. D.; MARTIN, D.; MAIER, S. F.; JOHNSON, K. W.; LEINWAND, L. A. Intrathecal interleukin-10 gene therapy attenuates paclitaxel-induced mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in dorsal root ganglia in rats. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 21, n. 5, p. 686-698, 2007.

LEVI, F.; PERPOINT, B.; GARUFI, C.; FOCAN, C.; CHOLLET, P.; DEPRES-BRUMMER, P.; ZIDANI, R.; BRIENZA, S.; ITZHAKI, M.; IACOBELLI, S. Oxaliplatin activity against metastatic colorectal cancer. A phase II study of 5-day continuous venous infusion at circadian rhythm modulated rate. **European Journal of Cancer**, v. 29, n. 9, p. 1280-1284, 1993.

LEWIS, K. S.; HAN, N. H. Tramadol: a new centrally acting analgesic. **American Journal of Health-system Pharmacy**, v. 54, n. 6, p. 643-652, 1997.

LINDENLAUB, T.; SOMMER, C. Cytokines in sural nerve biopsies from inflammatory and non-inflammatory neuropathies. **Acta Neuropathologica**, v. 105, n. 6, p. 593-602, 2003.

LING, B.; AUTHIER, N.; BALAYSSAC, D.; ESCHALIER, A.; COUDORE, F. Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat. **Pain**, v. 128, n. 3, p. 225-234, 2007.

MA, W.; ZHANG, Y.; BANTEL, C.; EISENACH, J. C. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased α_2 c-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. **Pain**, v. 113, n. 3, p. 386-394, 2005.

MANGIACAVALLI, S.; CORSO, A.; DE AMICI, M.; VARETTONI, M.; ALFONSI, E.; LOZZA, A.; LAZZARINO, M. Emergent T-helper 2 profile with high interleukin-6 levels correlates with the appearance of bortezomib-induced neuropathic pain. **British Journal of Haematology**, v. 149, n. 6, p. 916-918, 2010.

MARCHAND, F.; PERRETTI, M.; MCMAHON, S. B. Role of the immune system in chronic pain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 7, p. 521-532, 2005.

MIGUEL, M.; KRAYCHETE, D. C. Pain in patients with spinal cord injury: a review. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 59, n. 3, p. 350-357, 2009.

MATSUMOTO, M.; INOUE, M.; HALD, A.; XIE, W.; UEDA, H. Inhibition of paclitaxel-induced A-fiber hypersensitization by gabapentin. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 318, n. 2, p. 735-740, 2006.

MAZUMDER, A.; JAGANNATH, S. Thalidomide and lenalidomide in multiple myeloma. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 19, n. 4, p. 769-780, 2006.

MCKEAGE, M. J. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. **Drug Safety**, v. 13, n. 4, p. 228-244, 1995.

MCLEAN, M. J.; MACDONALD, R. L. Carbamazepine and 10, 11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 238, n. 2, p. 727-738, 1986.

MEIER, T.; WASNER, G.; FAUST, M.; KUNTZER, T.; OCHSNER, F.; HUEPPE, M.; BOGOUSLAVSKY, J.; BARON, R. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Pain**, v. 106, n. 1, p. 151-158, 2003.

MERCADANTE, S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. **Pain**, v. 79, n. 1, p. 1-13, 1999.

MERCADANTE, S.; FULFARO, F. World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal. **Annals of Oncology-English Edition**, v. 16, n. 4, p. 132, 2005.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Classification of chronic pain, IASP Task Force on Taxonomy. **International Association for the Study of Pain Press**, ed. 2, p. 209-214, 1994. Disponível em <<http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Pain>>, acessado em 12 de junho de 2016.

MIHARA, Y.; EGASHIRA, N.; SADA, H.; KAWASHIRI, T.; USHIO, S.; YANO, T.; IKESUE, H.; OISHI, R. Involvement of spinal NR2B-containing NMDA receptors in oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats. **Molecular Pain**, v. 7, n. 1, p. 1, 2011.

MOHTY, B.; EL-CHEIKH, J.; YAKOUB-AGHA, I.; MOREAU, P.; HAROUSSEAU, J.-L.; MOHTY, M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. **Haematologica**, v. 95, n. 2, p. 311-319, 2010.

MOREIRA, R. O.; AMÂNCIO, A. P. R.; BRUM, H. R.; VASCONCELOS, D. L.; NASCIMENTO, G. F. Sintomas depressivos e qualidade de vida em pacientes diabéticos tipo 2 com polineuropatia distal diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 9, p. 1103-1111, 2009.

MORRELL, M.; MCLEAN, M.; WILLMORE, L.; PRIVITERA, M.; FAUGHT, R.; HOLMES, G.; MAGNUS, L.; BERNSTEIN, P.; ROSE-LEGATT, A.; GROUP, S. S. Efficacy of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. **Seizure**, v. 9, n. 4, p. 241-248, 2000.

MUTHURAMAN, A.; JAGGI, A. S.; SINGH, N.; SINGH, D. Ameliorative effects of amiloride and pralidoxime in chronic constriction injury and vincristine induced painful neuropathy in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 587, n. 1, p. 104-111, 2008.

NAKANO, A.; ABE, M.; ODA, A.; AMOU, H.; HIASA, M.; NAKAMURA, S.; MIKI, H.; HARADA, T.; FUJII, S.; KAGAWA, K. Delayed treatment with vitamin C and N-acetyl-L-cysteine protects Schwann cells without compromising the anti-myeloma activity of bortezomib. **International Journal of Hematology**, v. 93, n. 6, p. 727-735, 2011.

NILIUS, B.; OWSIANIK, G. Transient receptor potential channelopathies. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 460, n. 2, p. 437-450, 2010.

NISHIDA, K.; KUCHIWA, S.; OISO, S.; FUTAGAWA, T.; MASUDA, S.; TAKEDA, Y.; YAMADA, K. Up-regulation of matrix metalloproteinase-3 in the dorsal root ganglion of rats with paclitaxel-induced neuropathy. **Cancer Science**, v. 99, n. 8, p. 1618-1625, 2008.

NORCINI, M.; VIVOLI, E.; GALEOTTI, N.; BIANCHI, E.; BARTOLINI, A.; GHELARDINI, C. Supraspinal role of protein kinase C in oxaliplatin-induced neuropathy in rat. **Pain**, v. 146, n. 1, p. 141-147, 2009.

OLIVEIRA, A. S.; TORRES, H. D. P. O papel dos bloqueios anestésicos no tratamento da dor de origem cancerosa. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 53, n. 5, p. 654-662, 2003.

PAL, P. K. Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy. **Electromyography and Clinical Neurophysiology**, v. 39, n. 6, p. 323-330, 1999.

PALUMBO, A.; BRINGHEN, S.; LUDWIG, H.; DIMOPOULOS, M. A.; BLADÉ, J.; MATEOS, M. V.; ROSIÑOL, L.; BOCCADORO, M.; CAVO, M.; LOKHORST, H. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). **Blood**, v. 118, n. 17, p. 4519-4529, 2011.

PASCUAL, D.; GOICOECHEA, C.; BURGOS, E.; MARTÍN, M. I. Antinociceptive effect of three common analgesic drugs on peripheral neuropathy induced by paclitaxel in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 95, n. 3, p. 331-337, 2010.

POSTMA, T.; VERMORKEN, J.; LIEFTING, A.; PINEDO, H.; HEIMANS, J. Paclitaxel-induced neuropathy. **Annals of Oncology**, v. 6, n. 5, p. 489-494, 1995.

RAMSEY, I. S.; DELLING, M.; CLAPHAM, D. E. An introduction to TRP channels. **Annual Review of Physiology**, v. 68, p. 619-647, 2006.

RUTKOVE, S. B. Effects of temperature on neuromuscular electrophysiology. **Muscle & Nerve**, v. 24, n. 7, p. 867-882, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DA DOR (SBED). Dor no Brasil. Disponível em <http://www.sbed.org.br/materias.php?cd_secao=74&codant=&friurl=_Dor-no-Brasil-_>. Acesso em 23 de setembro de 2016

SCHESTATSKY, P. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. **Revista Hospital das Clínicas de Porto Alegre**, v. 28, n. 3, p. 177-187, 2008.

SCHUG, S. A.; ZECH, D.; GROND, S.; JUNG, H.; MEUSER, T.; STOBBE, B. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 7, n. 5, p. 259-266, 1992.

SCUTERI, A.; GALIMBERTI, A.; RAVASI, M.; PASINI, S.; DONZELLI, E.; CAVALETTI, G.; TREDICI, G. NGF protects dorsal root ganglion neurons from oxaliplatin by modulating JNK/SapK and ERK1/2. **Neuroscience Letters**, v. 486, n. 3, p. 141-145, 2010.

SIAU, C.; BENNETT, G. J. Dysregulation of cellular calcium homeostasis in chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy. **Anesthesia and Analgesia**, v. 102, n. 5, p. 1485, 2006.

SIAU, C.; XIAO, W.; BENNETT, G. J. Paclitaxel and vincristine-evoked painful peripheral neuropathies: loss of epidermal innervation and activation of Langerhans cells. **Experimental Neurology**, v. 201, n. 2, p. 507-514, 2006.

SILVERTHORN, D. U. Communication, Integration and Homeostasis. In: SILVERTHORN, D. U.; OBER, W. C.; GARRISON, C. W.; SILVERTHORN, A. C.; JOHNSON, B. R. **Human physiology: an integrated approach**, San Francisco: Pearson Benjamin Cummings, ed. 5, p. 178-214, 2009.

SIMÕES, A. A dor irruptiva na doença oncológica avançada. **Rev Dor**, v. 12, n. 2, p. 166-71, 2011.

SITTL, R.; CARR, R. W.; FLECKENSTEIN, J.; GRAFE, P. Enhancement of axonal potassium conductance reduces nerve hyperexcitability in an in vitro model of oxaliplatin-induced acute neuropathy. **Neurotoxicology**, v. 31, n. 6, p. 694-700, 2010.

SOMMER, C. Painful neuropathies. **Current Opinion in Neurology**, v. 16, n. 5, p. 623-628, 2003.

ST-JACQUES, B.; MA, W. Role of prostaglandin E2 in the synthesis of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 in primary sensory neurons: an in vivo and in vitro study. **Journal of Neurochemistry**, v. 118, n. 5, p. 841-854, 2011.

STOJKOVIC, T. [Peripheral neuropathies: the rational diagnostic process]. **La Revue de medecine interne/fondee... par la Societe nationale francaise de medecine interne**, v. 27, n. 4, p. 302-312, 2006.

STRUMBERG, D.; BRÜGGE, S.; KORN, M.; KOEPPEN, S.; RANFT, J.; SCHEIBER, G.; REINERS, C.; MÖCKEL, C.; SEEGER, S.; SCHEULEN, M. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. **Annals of oncology**, v. 13, n. 2, p. 229-236, 2002.

STUBBLEFIELD, M. D. Cancer rehabilitation. *Seminars in oncology*, **Elsevier**, p.386-393, 2011.

SUN, X.; WINDEBANK, A. J. Calcium in suramin-induced rat sensory neuron toxicity in vitro. **Brain Research**, v. 742, n. 1, p. 149-156, 1996.

SWEITZER, S.; PAHL, J.; DELEO, J. Propentofylline attenuates vincristine-induced peripheral neuropathy in the rat. **Neuroscience Letters**, v. 400, n. 3, p. 258-261, 2006.

TA, L. E.; BIEBER, A. J.; CARLTON, S. M.; LOPRINZI, C. L.; LOW, P. A.; WINDEBANK, A. J. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 is essential for cisplatin-induced heat hyperalgesia in mice. **Molecular Pain**, v. 6, n. 1, p. 1, 2010.

TATEISHI, T.; ASOH, M.; NAKURA, H.; WATANABE, M.; TANAKA, M.; KUMAI, T.; KOBAYASHI, S. Carbamazepine induces multiple cytochrome P450 subfamilies in rats. **Chemico-biological Interactions**, v. 117, n. 3, p. 257-268, 1999.

TATSUSHIMA, Y.; EGASHIRA, N.; KAWASHIRI, T.; MIHARA, Y.; YANO, T.; MISHIMA, K.; OISHI, R. Involvement of substance P in peripheral neuropathy induced by paclitaxel but not oxaliplatin. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 337, n. 1, p. 226-235, 2011.

TEIXEIRA, M. J.; FIGUEIRÓ, J. A. B. Dor: epidemiologia, fisiologia, avaliação, síndrome dolorosas e tratamento. In: (Ed.). **Dor: epidemiologia, fisiologia, avaliação, síndrome dolorosas e tratamento**: Grupo Editorial Moreira JR, 2001.

TERENGI, G.; RIVEROS-MORENO, V.; HUDSON, L.; IBRAHIM, N.; POLAK, J. Immunohistochemistry of nitric oxide synthase demonstrates immunoreactive neurons in spinal cord and dorsal root ganglia of man and rat. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 118, n. 1, p. 34-37, 1993.

THIBAUT, K.; VAN STEENWINCKEL, J.; BRISORGUEIL, M.-J.; FISCHER, J.; HAMON, M.; CALVINO, B.; CONRATH, M. Serotonin 5-HT_{2A} receptor involvement and Fos expression at the spinal level in vincristine-induced neuropathy in the rat. **Pain**, v. 140, n. 2, p. 305-322, 2008.

TORRANCE, N.; SMITH, B. H.; BENNETT, M. I.; LEE, A. J. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. **The Journal of Pain**, v. 7, n. 4, p. 281-289, 2006.

TREEDE, R.-D.; JENSEN, T. S.; CAMPBELL, J.; CRUCCU, G.; DOSTROVSKY, J.; GRIFFIN, J.; HANSSON, P.; HUGHES, R.; NURMIKKO, T.; SERRA, J. Neuropathic pain redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**, v. 70, n. 18, p. 1630-1635, 2008.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (USDHHS) et al. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. **National Cancer Institute**, n. 09-5410, 2009.

WANG, H.; LIU, Z.; YANG, W.; LIAO, A.; ZHANG, R.; WU, B.; WANG, H.; YAO, K.; LI, Y. [Study on mechanism of bortezomib inducing peripheral neuropathy and the reversing effect of reduced glutathione]. **Zhonghua xue ye xue za zhi= Zhonghua xueyexue zazhi**, v. 32, n. 2, p. 107-111, 2011.

WANG, M. S.; DAVIS, A. A.; CULVER, D. G.; WANG, Q.; POWERS, J. C.; GLASS, J. D. Calpain inhibition protects against Taxol-induced sensory neuropathy. **Brain**, v. 127, n. 3, p. 671-679, 2004.

WIESELER-FRANK, J.; MAIER, S.; WATKINS, L. Central proinflammatory cytokines and pain enhancement. **Neurosignals**, v. 14, n. 4, p. 166-174, 2005.

WILSON, R. H.; LEHKY, T.; THOMAS, R. R.; QUINN, M. G.; FLOETER, M. K.; GREM, J. L. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 7, p. 1767-1774, 2002.

WINDEBANK, A. J.; GRISOLD, W. Chemotherapy-induced neuropathy. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 13, n. 1, p. 27-46, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Cancer Pain Relief, 2nd Edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1996. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>>. Acesso em 12 de maio de 2016.

XIAO, W.; BOROUJERDI, A.; BENNETT, G.; LUO, Z. Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy: analgesic effects of gabapentin and effects on expression of the alpha-2-delta type-1 calcium channel subunit. **Neuroscience**, v. 144, n. 2, p. 714-720, 2007.

ZECH, D. F.; GROND, S.; LYNCH, J.; HERTEL, D.; LEHMANN, K. A. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. **Pain**, v. 63, n. 1, p. 65-76, 1995.